



**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KERATOKONUS HASTALARINDA YAŞ, CİNSİYET VE
KONTAKT LENS TİPİNİN HASTALIĞIN
PROGRESYONUNA ETKİSİ**

Dr. Yiğit Kardeş

**UZMANLIK TEZİ
Olarak hazırlanmıştır**

ANKARA 2023



**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KERATOKONUS HASTALARINDA YAŞ, CİNSİYET VE
KONTAKT LENS TİPİNİN HASTALIĞIN
PROGRESYONUNA ETKİSİ**

Dr. Yiğit KARAŞ

**UZMANLIK TEZİ
Olarak hazırlanmıştır**

**TEZ DANIŞMANLARI
Prof. Dr. Sibel KOCABEYOĞLU
Doç. Dr. Özlem DİKMETAŞ**

ANKARA 2023

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışmasının her aşamasında ve uzmanlık eğitimim boyunca desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, engin tecrübesi ve değerli bilgileri ile her zaman yanımda olan çok değerli tez danışmanlarım Prof. Dr. Sibel Kocabeyoğlu ve Doç. Dr. Özlem Dikmetaş'a teşekkür ederim.

Çalışmamın istatistiksel değerlendirmesinde yardım ve katkılarından dolayı Hacettepe Üniversitesi Farmakoloji Anabilim Dalı araştırma görevlisi Dr.Barışcan Çimen'e teşekkür ederim.

Tez dönemimde ve uzmanlık eğitim sürecimde yaşadığım tüm sıkıntılarda bir an bile desteklerini esirgemeyen ve beni bu tezi yazabilecek günlere getiren aileme de sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Yiğit Karaş. Keratokonus Hastalarında Yaş, Cinsiyet ve Kontakt Lens Tipinin Hastalığın Progresyonuna Etkisi , Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Ankara 2023.

Hacettepe Üniversitesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Kornea Birimi'ne başvuran ve keratokonus tanısı konularak takibe alınan hastalar çalışmaya dahil edildi. Bu hastaların en az 1 yıllık takip verisi bulunan keratokonuslu gözleri çalışmaya dahil edildi. Genetik veya allerjik öyküsü olan veya oküler cerrahi öyküsü bulunan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Bu olguların yaş, cinsiyet, tanı, geçirilmiş oküler cerrahi öyküsü, altta yatan genetik veya allerjik predispozan durum öyküsü, kontakt lens kullanım durumu ve eğer kontakt lens kullanımı söz konusu ise kullanılan lensin tipi ile ilgili bilgiler Hacettepe Üniversitesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Kornea Birimi arşivlerinden ve hastaneye ait dijital kayıt sistemlerinden elde edildi. Hastaların takipleri süresince Sirius (CSO, Florans, İtalya) korneal topografi cihazı ile yapılan topografik ölçümlerine ait SimK1, SimK2, SimKort, Santral Kornea Kalınlığı (SKK) ve Korneal Apeks Kurvatürü (Kmax) değerleri kaydedildi. Değerlendirmeye alınan hastalara ait ölçümlerde ölçümlerin doğruluğunun yeterli olduğuna ("Acquisition Quality"), başlangıç ve son ölçümler arasında 1 yıl olmasına, hastaların bu süreçte veya öncesinde herhangi bir oküler girişim geçirmemesine dikkat edildi. Hastalara ait topografik ölçümlerin 1 yıl içerisinde yaş, cinsiyet, kontakt lens kullanım durumu ve şayet kontakt lens kullanıyorsa kontakt lens tipine göre nasıl değiştiği incelendi. Progresyon için belirlenen kriterler ilk ve son ölçüm arasında (yani, 1 yıl içerisinde); (1) Dik K (K2) ≥ 1 D'lik artış olması, (2) Kort ≥ 0.75 D'lik artış olması, (3) Korneal Apeks Kurvatürü (Kmax) ≥ 1 D'lik artış olması ve (4) Santral Kornea Kalınlığı (SKK) \geq %2'lik azalış olması şeklinde olup bu kriterlerden birinin olması hastalığın progresyonu lehine değerlendirilmiştir. Verilerin istatistiksel analizi Sosyal Bilimler İçin İstatistik Paket Programı (Statistical Program for Social Sciences, SPSS) 22.0 sürümü ile yapılmıştır.

Çalışmamızda hastaların keratokonus tanısı almış gözlerinin lens kullanımına göre progresyon durumunun kıyası yapılmış olup lens kullanmayan gözlerin %60,6 ile 80 tanesinde progresyon görülürken, lens kullanan gözlerin %42,4 oran ile 25 tanesinde progresyon gelişmiştir ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,019$). Yaşa göre progresyon gelişimine bakıldığında 30 yaş altı gözlerin %61,2 oran ile 79 tanesinde progresyon görülürken 30 yaş üstü hastalara ait gözlerin %41,9 oran ile 26 tanesinde progresyon gelişmiştir. 30 yaş altı hastalara ait gözlerdeki keratokonus progresyonu gelişme yüzdesi istatistiksel anlamlı olarak daha yüksektir ($p=0,009$). Hastaların keratokonus tanısı almış gözlerinin cinsiyete göre progresyon gelişimi kıyaslandığında istatistiksel fark belirlenmemiştir ($p>0,05$).

Sonuç olarak bu çalışmanın sınırları dahilinde keratokonuslu gözlerde lens kullanımının progresyon üzerine olumlu etkileri olduğu görülmüştür. Cinsiyet farklılığının ise keratokonus hastalığında progresyon üzerine bir etkisi görülmemiştir. Genç hastalarda keratokonus progresyonunun daha sık olduğu bilinen bir durumdur.

Anahtar kelimeler: Keratokonus, Yaş, Cinsiyet, Kontakt Lens, Topografi, Progresyon

ABSTRACT

Yiğit Karaş. The Effect of Age, Gender and Contact Lens Type on Disease Progression in Keratoconus Patients, Hacettepe University Faculty of Medicine, Ophthalmology Specialization Thesis, Ankara 2023.

Patients who applied to Hacettepe University Ophthalmology Department Cornea Unit and were followed up with the diagnosis of keratoconus were included in the study. Eyes of these patients with keratoconus with at least 1 year of follow-up data were included in the study. Patients with a genetic or allergic history or a history of ocular surgery were not included in the study. Information about the age, gender, diagnosis, history of ocular surgery, history of underlying genetic or allergic predisposing condition, contact lens usage status and, if contact lens use, the type of lens used in these cases can be found in the archives of Hacettepe University Ophthalmology Department Cornea Unit and obtained from hospital digital recording systems. During the follow-up of the patients, SimK1, SimK2, SimKavg, Central Corneal Thickness (CCT) and Corneal Apex Curvature (Kmax) values of the topographic measurements made with the Sirius (CSO, Florans, Italy) corneal topography device were recorded. In the measurements of the patients included in the evaluation, attention was paid to ensure that the accuracy of the measurements was sufficient ("Acquisition Quality"), that there was 1 year between the initial and final measurements, and that the patients did not undergo any ocular intervention during or before this period. It was examined how the topographic measurements of the patients changed according to age, gender, contact lens use status and contact lens type if they used contact lenses within 1 year. The criteria for progression were between the first and last measurement (ie, within 1 year); (1) Steep K (K2) ≥ 1 D increase, (2) Kort ≥ 0.75 D increase, (3) Corneal Apex Curvature (Kmax) ≥ 1 D increase, and (4) Central Corneal Thickness (CCT) $\geq 2\%$ decrease, and the presence of one of these criteria was evaluated in favor of disease progression. Statistical analysis of the data was performed with the Statistical Program for Social Sciences (SPSS) version 22.0.

In our study, the progression status of the eyes of the patients diagnosed with keratoconus was compared according to the lens use, and progression was observed in 80 of the eyes that did not use lenses with a rate of 60,6%, while progression developed in 25 of the eyes using lenses with a rate of 42,4%, and this difference was found to be statistically significant ($p= 0.019$). Considering the progression according to age, progression was observed in 79 eyes with a rate of 61.2% of eyes under 30 years of age, while progression developed in 26 eyes with a rate of 41.9% in patients over 30 years of age. The rate of development of keratoconus progression in the eyes of patients under 30 years of age was statistically significantly higher ($p=0.009$). When the progression development of the eyes of the patients diagnosed with keratoconus was compared according to gender, no statistical difference was found ($p>0.05$).

As a result, within the limits of this study, it was observed that the use of lenses in eyes with keratoconus had positive effects on progression. There was no effect of gender difference on the progression of keratoconus disease. It is known that keratoconus progression is more common in younger patients.

Key Word: Keratoconus, Age, Gender, Contact Lens, Topography, Progression

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET	ii
ABSTRACT.....	iv
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	viii
RESİMLER DİZİNİ.....	ix
TABLOLAR DİZİNİ	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. KERATOKONUS.....	2
2.1.1. Keratokonus Tanımı.....	2
2.1.2. Keratokonus Epidemiyolojisi.....	2
2.1.3. Keratokonus Etyolojisi ve Patogenezi	3
2.1.3.1. Genetik.....	3
2.1.3.2. Selüler Biyokimya	3
2.1.3.3. Biyomekanik Faktörler	4
2.1.4. Keratokonus Risk Faktörleri	4
2.1.5. Keratokonus Tanısı	5
2.1.5.1. Keratokonus Klinik Bulgu ve Özellikleri	5
2.1.5.2. Keratokonus Hastalığının Tanısında Kullanılan	
Yöntemler ve Parametreler	9
2.1.5.2.1. Keratometri	9
2.1.5.2.2. Korneal Topografik İndeksler	9
2.1.6. Keratokonus Sınıflandırılması	12
2.1.7. Keratokonusta Progresyonun Tanımlanması ve Hastalık	
Takibi	14
2.1.8. Keratokonus Yönetimi ve Tedavisi.....	16
2.1.8.1. Hafif Keratokonus.....	16
2.1.8.2. Orta Şiddette Keratokonus.....	16
2.1.8.3. Şiddetli Keratokonus.....	17

2.1.9. Keratokonus Tedavisinde Kullanılan Kontakt Lens Tipleri	17
2.1.9.1. Rijid/Sert Gaz Geçirgen Kontakt Lensler (RGP).....	17
2.1.9.2. Yumuşak Kontakt Lensler.....	18
2.1.9.3. Korneoskleral ve Skleral Lensler.....	19
2.1.9.4. Hibrit Lensler	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	22
3.1. İSTATİKSEL YÖNTEMLER	26
4. BULGULAR	27
5. TARTIŞMA.....	34
6. SONUÇLAR.....	44
7. KAYNAKLAR.....	46

SİMGELER VE KISALTMALAR

Kmax	Maksimum Keratometrik Değer
Kmin	Minimum Keratometrik Değer
SKK	Santral Korneal Kalınlık
Kort	Ortalama Keratometrik Değer
K1	Düz Keratometri Değeri
K2.	Dik Keratometri Değeri
MRSE	Manifest Refraktif Sferik Eşdeğer
RGP	Rijid Gaz Permeable (Sert Gaz Geçirgen)
KL	Kontakt Lens
SRAX	Eğik En Dik Radyal Eksen İndeksi

RESİMLER DİZİNİ

Resim 2.1: Fleischer halkası	7
Resim 2.2: Vogt striaları	7
Resim 2.3: Munson belirtisi (AAO)	8
Resim 2.4: Akut korneal hydrops (AAO).....	8
Resim 3.1: Hastanın bazal muayenesine ait topografik görüntüleme (Hacettepe Üniversitesi Göz Hastalıkları ABD arşivinden).....	24
Resim 3.2: Hastanın birinci yıl muayenesine ait topografik görüntüleme (Hacettepe Üniversitesi Göz Hastalıkları ABD arşivinden).....	25



TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 2.1: Keratokonusta görülen klinik bulgu/belirtiler.....	6
Tablo 2.2: Amsler-Krumeich Sınıflandırması.....	14
Tablo 2.3: Çağdaş çalışmalarda keratokonus progresyonunu değerlendirilmede ve korneal çapraz bağlama endikasyonu için göz önünde bulundurulmuş kriterler.....	15
Tablo 2.4: Ektazi Progresyonunu Gösteren Kriterler.....	16
Tablo 4.1. Hastalara ait sosyodemografik veriler.....	27
Tablo 4.2. Hastaların keratokonus tanılı gözlerine ait veriler.....	28
Tablo 4.3. Keratokonus tanılı gözlere ait topografik veriler.....	29
Tablo 4.4. Lens kullanan keratokonus hastalarının lens çeşidine göre topografik verileri.....	30
Tablo 4.5. Hastaların lens kullanımlarına göre progresyon gelişimi.....	31
Tablo 4.6. Hastaların yaş gruplarına göre progresyon gelişimi.....	31
Tablo 4.7. Hastaların cinsiyetlerine göre progresyon gelişimi.....	32
Tablo 4.8. Hastaların lens çeşidine göre progresyon gelişimi.....	32
Tablo 4.9. Hastaların bazal keratokonus evrelerine göre kullanılan lens çeşidi bulguları.....	33
Tablo 4.10. Hastaların takip sürecindeki keratokonus evrelerinin değişimi.....	33

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Keratokonus, korneanın ilerleyici incilmesi ve dikleşmesiyle sonuçlanan, düzensiz astigmatizme ve görme keskinliğinde azalmaya yol açan bilateral ve asimetric bir oküler hastalık olarak kabul edilmektedir. Keratokonus başlangıcında ve ilerlemesinde genetik yatkınlık, göz kaşıma, atopi varlığı, bağ doku hastalıkları, kontakt lens kullanımı, oksidatif stres gibi etmenler olduğu düşünülmektedir.

Bilgisayarlı korneal topografiler günümüzde keratokonus tanı ve takibinde en önemli yeri oluşturmaktadır. Günümüzde geliştirilmiş birçok topografi sistemi mevcut olmakla birlikte en yaygın kullanılanlar arasında Orbscan (Bausch and Lomb.Inc, Rochester, NY, ABD), Pentacam (Oculus GmbH, Wetzlar, Almanya) ve Sirius (CSO, Floransa, İtalya) topografi sistemleri yer almaktadır. Sirius korneal topografi cihazı yalnızca topografik değil aynı zamanda kullandığı Scheimpflug kamera sistemleri sayesinde tomografik ölçümlere de olanak sağlayan, Placido halka + Scheimpflug kamera sistemlerini kullanan bir cihazdır. Korneal kalınlık, elevasyon, kurvatür ve korneal güç bilgilerine ek olarak wavefront aberasyonları, ön kamara derinliği ve hacmi, iridokorneal açı gibi bilgileri de sağlar.

Çalışmamızda keratokonus tanısı alan olgularda korneal topografik parametrelerin bir yıl içerisinde yaş, cinsiyet, kontakt lens kullanım durumu ve şayet kontakt lens kullanılıyorsa bu lensin tipine göre nasıl değiştiği incelenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KERATOKONUS

2.1.1. Keratokonus Tanımı

Keratokonus kelimesi, Yunanca keilmeler olan kornea anlamına gelen ‘kérás’ ve koni anlamına gelen ‘conus’ keilmelerinden oluşur; bu ikisi birlikte ‘koni şekilli’ kornea anlamını oluşturur.

Günümüzde keratokonus, korneanın ilerleyici incilmesi ve dikleşmesiyle sonuçlanan, düzensiz astigmatizme ve görme keskinliğinde azalmaya yol açan bilateral ve asimetric bir oküler hastalık olarak kabul edilmektedir (1). Kornea incilmesi, merkezi veya parasantral korneada, en yaygın olarak infero-temporal olarak meydana gelir (2). Geleneksel olarak keratokonus, enflamatuar olmayan bir hastalık olarak tanımlanmıştır (3); bununla birlikte, birkaç çalışma, inflammatuar mediyatörlerde önemli değişiklikler ile ilişkiler bildirmiştir (4), bu da keratokonik gözlerin sıklıkla bir tür oküler inflamasyon yaşadığını göstermektedir (5). Bilateral bir hastalık olmasına rağmen, bir göz tipik olarak diğerinden daha ciddi şekilde etkilenir (6). Keratokonus tüm etnik kökenleri ve her iki cinsiyeti de etkiler. Genellikle izole bir oküler durumdur, ancak bazen diğer oküler ve sistemik hastalıklarla birlikte bulunur (7).

2.1.2. Keratokonus Epidemiyolojisi

Epidemiyolojik çalışmalar, önemli küresel değişkenlik göstermektedir; keratokonus prevalansı ve insidans oranları, sırasıyla 100.000 kişide 0.2 ve 4.790 ve 100.000 kişi/yılda 1.5 ve 25 olarak tahmin edilmiştir (Şekil 1 ve 2), en yüksek prevalans ve insidans oranları tipik olarak 20 ila 30 yaşındakilerde görülmektedir (8). Çalışmalar arasındaki farklılıklar, coğrafi konum ve etnik köken, keratokonus tanımı ve tanı kriterleri, çalışma tasarımı ve değerlendirilen deneklerin yaşı ve kohortundaki farklılıklara bağlanmıştır (Şekil 5 ve 6). Türkiye’de, Özalp ve arkadaşları Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi’nde üniversite bazlı popülasyonda yürüttükleri prevalans çalışması ile keratokonus prevalansını %2.4 olarak saptamışlardır (9).

2.1.3. Keratokonus Etyolojisi ve Patogenezi

Keratokonus gelişiminin arkasındaki mekanizmanın anlaşılması hala sınırlıdır. Keratokonus, aynı anda meydana gelen yıkıcı ve iyileştirici süreçlerin bir kombinasyonu olarak ilerler (10).

2.1.3.1. Genetik

Keratokonusun diğer genetik sendromlarla (Down sendromu (11), Leber konjenital amarozi (12), Ehlers-Danlos sendromu (13) ve Noonan sendromu (14) gibi) ilişkisi, birinci derece akrabalarda prevalansı (15) ve monozigotik ikizlerde görülmesi (16) dikkate alındığında, uzun süredir genetik bir bileşene sahip olduğu kabul edilmektedir. Keratokonuslu bir bireyin akrabasında keratokonus gelişme riskinin, ailesinde keratokonus öyküsü olmayan bir bireye göre 15 ila 67 kat daha fazla olduğu tahmin edilmektedir (17). Keratokonus, bazı ailelerde görünüşte otozomal dominant/resesif bir kalıtım tarzı izler (18). Bununla birlikte, sporadik vakalar Mendel kalıtım paternleri göstermez (19), ancak keratokonuslu hastaların ebeveynlerinde bilgisayar destekli kornea topografisi, daha önce teşhis edilenden daha fazla aile üyesinde hastalığı saptamıştır ve bu da aile analizini etkilemektedir (20).

2.1.3.2. Selüler Biyokimya

Bugüne kadar 117 protein ve protein sınıfı keratokonusun patofizyolojisinde rol oynamıştır (21). Birkaç kornea proteininin farklı ekspresyonu, kollajen içeriğini ve stromadaki keratosit apoptozu ve nekrozunu değiştirerek, keratokonik korneanın yapısal bütünlüğünde ve morfolojisinde değişikliklere neden olur (22). Oksidatif stres belirteçleri ve antioksidanlar, gözyaşı, kornea, aköz hümör ve kandaki redoks homeostazının dengesizliğini içeren keratokonusta düzensizdir (23). Keratokonus, özellikle reaktif oksijen ve nitrojen türleri ve malondialdehit olmak üzere oksidatif stres belirteçlerinde genel bir artışla ilişkilidir. Ayrıca, toplam antioksidan kapasite/durumunda, aldehit/NADPH dehidrogenazda, laktoferrin/transferrin/albumin ve selenyum/çinkoda önemli bir azalma dahil olmak üzere, antioksidanlarda genel bir azalma ile ilişkilidir. Oksidatif stres belirteçleri gözyaşında ve keratokonuslu hastanın korneasında aköz hümöre göre daha yüksektir ve antioksidanlar gözyaşı, aköz

hümör ve kanda azalmıştır. Oksidatif stres belirteçleri stromal hücrelerde artmış ve antioksidanlar endotelde azalmıştır (23). Hastalık, parçalayıcı enzimlerin yukarı regülasyonu ve proteaz inhibitörlerinin aktivitesinin inhibisyonu ile ilişkilidir, bu da korneal incelmeye neden olur. Proteinaz aktivitesinin artması, korneada parçalayıcı bir sürecin başlatılmasına neden olur (24).

2.1.3.3. Biyomekanik Faktörler

Keratokonik kornealarda stromal kollajen fibriller etrafındaki proteoglikanların dejenerasyonu, kollajen fibriller içindeki mikrofibrillerin kırılmasına ve dejenerasyonuna yol açar (25). Bu değişiklikler, kollajen fibrillerinin çapının azalmasına ve bu dejenere fibrillerden oluşan lamellerin sayısının ve farklı dağılımının azalmasına neden olur, biyomekanik olarak zayıftır ve düzensizlik ve dalgalanmaya eğilimlidir (25); bu nedenle, bu değişiklikler sonunda korneanın eğriliğinin değişmesine ve sonuçta koni oluşumuna yol açar. Antioksidan enzimlerin (katalaz ve glutasyon peroksidaz) polimorfizmlerinin, belki de korneaya mekanik hasar nedeniyle keratokonusun ciddiyetinin bağımsız belirteçleri olarak hareket ettiği gösterilmiştir, bu da hastalığın patogenezinde oksidatif stresin rolünü vurgulamaktadır (26). Keratokonik kornealarda aldehit dehidrogenaz Sınıf 3 (27) ve süperoksit dismutaz enzimleri azalmıştır. Her iki enzim de farklı türlerin reaktif oksijen işlemlerinde önemli roller oynar. Reaktif oksijen birikimi, potansiyel olarak kornea dokusuna zarar verebilecek malondialdehit ve peroksinitritlerin sitotoksik birikimine neden olur (28).

Sert kontakt lens kullanımı, keratokonus gelişimiyle (29), belki de lens kullanımından sonra değişen hücre morfolojisinin bir sonucu olarak (30) ilişkilendirilmesine rağmen, kontakt lens kullanımının keratokonus gelişimini tetiklemesi olası görünmemektedir.

2.1.4. Keratokonus Risk Faktörleri

Çeşitli çevresel ve ailesel faktörler, keratokonus gelişme riskinin artmasıyla ilişkilidir (Şekil 7). Alerji ve atopi uzun süredir keratokonus ile ilişkilendirilmiştir, çalışmaların çoğunluğu pozitif bir ilişki göstermektedir ve bildirilen prevalans %11 ila %30'dur (30). Keratokonus patogenezinde güçlü bir şekilde ilişkili diğer bir risk

faktörü de göz ovmadır (31). Bu majör risk faktörlerinin ortak bir aracısı, inflamatuvar semptomları ve belirtileri olmayan bazı keratokonus hastalarında bile yüksek olarak tanımlanan İmmunoglobulin E'dir (30). Keratokonus hastalarında, yükselmiş serum spesifik İmmünoglobulin E seviyeleri için yüksek total serum İmmünoglobulin E düzeylerinin insidansı %52 ila %59 arasındadır (32).

2.051 keratokonus vakasının ve 12.306 eşleştirilmiş kontrolün analizini içeren yakın tarihli bir çalışma, keratokonus ile Hashimoto tiroiditi ve enflamatuvar cilt durumları arasında yeni ilişkiler tanımlamıştır ve keratokonus ile atopik durumlar arasındaki bilinen ilişkileri doğrulamıştır (33). Bu son sonuçlar, keratokonusun çoklu immün aracılı hastalıklarla pozitif olarak ilişkili görüldüğünü göstermektedir, bu da sistemik inflamatuvar yanıtların keratokonusun başlangıcını etkileyebileceğine dair bir argüman sağlamaktadır.

2.1.5. Keratokonus Tanısı

Keratokonus tanısı öncelikle diğer tüm hastalıklarda olduğu gibi hastalıktan şüphelenme ve sonrasında gerekli muayene ve tetkiklerin yapılması ile mümkün olur. Hastalığın tanısı biyomikroskopi ile muayene, keratometri, korneal topografi ve tomografinin birlikte değerlendirilmesini gerektirmektedir.

2.1.5.1. Keratokonus Klinik Bulgu ve Özellikleri

Keratokonus genellikle hayatın ikinci ve üçüncü dekatlarında gelişir ve, stabilize olduğu (8) dördüncü dekada kadar ilerler; ancak daha erken (34) veya daha geç (35) gelişebildiği de bildirilmiştir. Keratokonus, farklı şiddet derecelerinde yani asimetrik seyirli olmasına rağmen tipik olarak her iki gözü de etkiler (7).

Hastalığın erken evreleri genellikle subklinik veya form fruste keratokonus olarak isimlendirilir, ancak bu iki terimin kullanımında ortak kararlaştırılmış bir kriter yoktur (36). Subklinik keratokonus tipik olarak normal korneal biyomikroskopi bulguları ve diğer gözde keratokonus ile birlikte keratokonusun topografik belirtileri (veya şüpheli topografik bulgular) olan bir göze karşılık gelir (36). Form fruste keratokonus tipik olarak normal topografiye sahip bir göze, normal korneal biyomikroskopi bulgularına ve diğer gözde keratokonusa işaret eder (36). Son zamanlarda form fruste keratokonuslu gözlerde santral epitel kalınlığının stromal

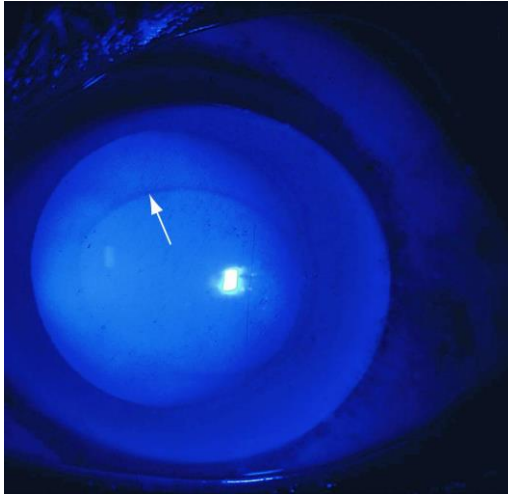
kalınlığa oranının arttığı ve asimetrik superior-nazal epitelyal incelmenin olduğu, oysa subklinik keratokonusta keratometrik ve korneal volümetrik değişikliklerin daha belirgin olduğu bildirilmiştir (37). Subklinik keratokonuslu gözlerin özellikleri aynı zamanda asimetrik olarak yer değiştirmiş ön ve arka kornea apeksi, kornea incilmesi ve kornea hacminin kaybını içerir (38).

Keratokonusun en erken aşamalarını tespit etmek, hastalığın daha iyi yönetimi ve uzun vadede daha iyi prognoz açısından özellikle önemli olmasına rağmen, bir zorluk olmaya devam etmektedir. Erken evrelerinde, keratokonus semptomları basit kırma kusurlarının semptomlarını taklit edebilir ve eğer keratokonusun bariz klinik belirtileri olmaksızın düzeltilmiş görme keskinliği 6/6 (yani 20/20) elde edilirse, kornea görüntülemesi yapılmadıkça hastalığın saptanması olası değildir. Tipik olarak keratokonus ile ilişkili herhangi bir modeli tasvir etmek için kornea topografiyi inceleyen hekim alınan aksiyel eğrilik haritasının sonuçlarına özel dikkat göstermelidir. Keratokonus ilerledikçe semptomlar, gözlükle en iyi düzeltilmiş görme keskinliğinde azalma ile birlikte hafif bulanıklık veya hafif bozuk görme içerebilir. Ektaziden önceki diğer yaygın belirtiler arasında hafif, lokalize korneal dikleşme, alt ve üst kornea eğriliği arasında artan bir fark ve artan ön kornea aberasyonları, özellikle koma benzeri aberasyonlar yer alır (37). Kornea incilmesi tipik olarak merkezi veya parasantral korneada, sıklıkla alt-temporal kornea kadranda (2) meydana gelir, ancak ara sıra üst lokalizasyonlar da rapor edilmiştir (39). Merkezi veya parasantral korneada yer alan meme ucu (nipple) ve oval koniler en sık görülürken, globus konları ve periferik yerleşimli konlar nadirdir (40).

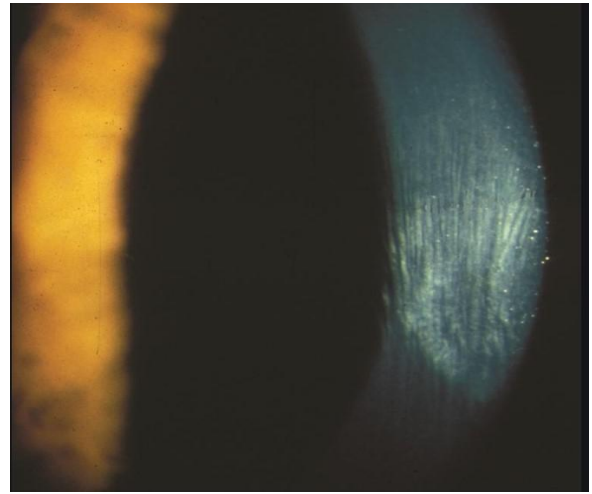
Tablo 2.1: Keratokonusta görülen klinik bulgu/belirtiler

Makaslama refleksi	Korneal sinir görünürlüğünde artış
Charlouex'in yağ damlacığı refleksi	Epitelyal/subepitelyal korneal skarlaşma
Fleischer halkası	Munson belirtisi
Vogt striaları	Rizzuti belirtisi
Yüzeyel/derin korneal opasiteler	Korneal hidrops

Çeşitli klinik belirtiler keratokonus ile ilişkilidir (Tablo 2.1). Retinoskopi değerlendirmesi sırasında 'makaslama refleksi' gözlenir. Charlouex'in yağ damlacığı refleksi, erken keratokonusta, korneal orta periferde koyu, yuvarlak bir gölge oluşturan genişlemiş bir gözbebeği ile retroillüminasyon kullanılarak yaygın olarak görülür (41). Hastalık şiddeti arttıkça Fleischer halkası (Resim 2.1) ve Vogt striaları (Resim 2.2) izlenebilir. Fleischer halkasının, koninin tabanı çevresinde bir yay veya halka şeklinde sarı-kahverengi ila zeytin yeşili pigmentasyon olarak ortaya çıkan, posterior sınırlayıcı lamina membran içinde subepitelyal bir demir oksit hemosiderin birikimi olduğuna inanılmaktadır. Vogt striaları, korneanın gerilmesi ve incelmesine bağlı olarak posterior stroma ve posterior sınırlayıcı lamina içinde ince olduğu kadar nispeten kalın, dikey stres çizgileri olarak da görülebilir. Keratokonus hastalarının sırasıyla %86 ve %65'inde bir veya her iki gözde Fleischer halkası ve Vogt striaları gözlenir (42) ve bu iki bulgunun varlığının borderline vakalarda tanıyı doğrulayabileceği öne sürülmüştür . Yüzeysel ve derin korneal opasiteler ve korneal sinirlerin görünürlüğünde artış da keratokonusta yaygın olarak gözlenir (43). Bu belirtiler hastalık gelişimi ve ilerlemesi sırasında herhangi bir noktada ortaya çıkabilse de, hastalık ne kadar ilerlemişse, Vogt stria, Fleischer halkası ve/veya korneal skarlaşma olasılığı o kadar artar (44).



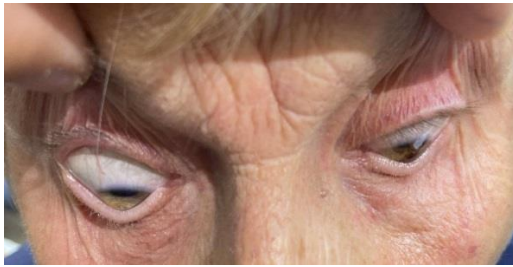
Resim 2.1: Fleischer halkası



Resim 2.2: Vogt striaları

Görüntüler American Academy of Ophthalmology (AAO)'den alınmıştır.

Epitelyal veya subepitelyal kornea skarlaşması da keratokonusun karakteristik bir belirtisidir ve daha yaygın olarak tanı sırasında daha genç yaşta olan, korneal boyanması olan, daha büyük kornea eğriliği (yani >55 D veya 6,13 mm'den daha dik) olan ve kontakt lens kullanan hastalarda gözlenir (45). Şiddetli vakalarda, oldukça belirgin koniler aşağı bakış sırasında alt göz kapağında Munson belirtisi (Resim 2.3) olarak bilinen V şeklinde bir deformasyon oluşturabilir (46). Temporal limbal alana ışık yönlendirildiğinde limbusun nazal bölgesinin parlak bir yansıması olan Rizzuti belirtisi, ileri evrelerde sıklıkla gözlenen başka bir belirtidir (47). Şiddetli keratokonus, aközün korneal stroma ve epitelyuma girmesine izin veren arka sınırlayıcı laminadaki bir kırılmaya bağlı olarak belirgin kornea ödemi ile karakterize edilen korneal hidrops (Resim 2.4) ile sonuçlanabilir. Hidrops ~3 ay içinde kendi kendini sınırlayabilse de, akut vakalarda şiddetine bağlı olarak korneal dikiş veya intrakameral gaz enjeksiyonu gerekebilir (48). Korneal hidrops, merkezi görüşü bozan skar dokusu ve kornea düzensizliği ile sonuçlanabilir, bu da birçok durumda fonksiyonel görüş elde etmek için skleral kontakt lens ihtiyacını (49) ve bazı durumlarda kornea naklini (50) gerektirir. Keratokonusta hidrops gelişimi ile bağımsız olarak ilişkili önemli risk faktörleri arasında vernal keratokonjonktivit (düzeltilmiş olasılık oranı (AOR) 15.00x), astım (AOR 4.92x) ve kötü gözde görme keskinliği (yani, hastalık şiddeti, AOR 4.11x) yer alır (51).



Resim 2.3: Munson belirtisi (AAO)



Resim 2.4: Akut korneal hidrops (AAO)

Korneal protrüzyon, makaslama refleksi, kornea incelmesi, Fleischer halkası ve belirgin korneal sinir lifleri keratokonusta en sık görülen klinik belirtilerdir ve tüm bu belirtiler keratokonuslu hastaların %50'sinden fazlasında gözlenir (41). Bununla birlikte, bu klinik belirtilerin gelişiminin süresi ve bunların hastalık şiddeti ile ilişkisi oldukça değişkendir.

2.1.5.2. Keratokonus Hastalığının Tanısında Kullanılan Yöntemler ve Parametreler

Keratokonusta klinik semptomların ve biyomikroskopi bulgularının belirlenmesi önemli olmakla birlikte, kornea topografisi şu anda keratokonus tespiti için birincil tanı aracıdır (52). Bununla birlikte, yeni başlayan vakalarda, tanı faktörü olarak tek bir parametrenin kullanılması yeterince doğru değildir ve pakimetri ve kornea aberasyon verileri artık erken tanıya yardımcı olmak ve ilerlemeyi ve tedavi sonuçlarını izlemek için kornea topografisi ile birlikte yaygın olarak kullanılmaktadır (52). Kornea tomografisi, eğrilik verilerine dayalı olarak kornea yüzeyinin iki boyutlu görüntülemesini sağlayan kornea topografisine ek olarak, kornea ektazisini saptamada duyarlılığı ve özgüllüğü artırmak için kritik öneme sahip olan kornea kalınlık dağılımı ile birlikte ön yüzeyin eğrilik verilerine ve hem ön hem de arka kornea yüzeylerinin yükseklik verilerine dayalı olarak ön/arka kornea yüzeylerini karakterize eden üç boyutlu bir görüntüleme tekniğidir (53). Ayrıca, hastalığın erken formlarının objektif olarak saptanmasına yardımcı olabilecek rutin olarak toplanan klinik parametreler kullanılarak çeşitli makine öğrenimi algoritmaları geliştirilmiştir (52).

2.1.5.2.1. Keratometri

Kornea eğriliğini ölçmek için kullanılır. Keratometrik halkarın üst üste denk gelememesi düzensiz astigmatizmayı düşündürür ki bu bulgu keratokonusun özelliklerinden biridir. Ek olarak keratometride görülen alt korneal dikleşme de keratokonusta görülen en erken bulgulardandır.

2.1.5.2.2. Korneal Topografik İndeksler

Bilgisayarlı korneal topografiler günümüzde keratokonus tanı ve takibinde en önemli yeri oluşturmaktadır. Günümüzde geliştirilmiş birçok topografi sistemi mevcut olmakla birlikte en yaygın kullanılanlar arasında Orbscan (Bausch and Lomb, Inc, Rochester, NY, ABD), Pentacam (Oculus GmbH, Wetzlar, Almanya) ve Sirius (CSO, Floransa, İtalya) topografi sistemleri yer almaktadır (54).

Sirius korneal topografi cihazı yalnızca topografik değil aynı zamanda kullandığı Scheimpflug kamera sistemleri sayesinde tomografik ölçümlere de olanak sağlayan, Placido halka + Scheimpflug kamera sistemlerini kullanan bir cihazdır.

Phoenix yazılımı aracılığıyla kornea hakkında kapsamlı bilgi sağlamak için Scheimpflug tomografisini 22 adet Placido halkanın yer aldığı korneal topografi ile birleştirir ve 100.000'den fazla noktayı analiz eder. Korneal kalınlık, elevasyon, kurvatür ve korneal güç bilgilerine ek olarak wavefront aberasyonları, ön kamara derinliği ve hacmi, iridokorneal açı gibi bilgileri de sağlar. Cihazın farklı aydınlatma koşullarında pupillografi yapmak, meibomian bezlerinin değerlendirilmesine yönelik olarak meibogرافي yapmak ve göz içi lens hesaplamasında yardımcı olmak gibi özellikleri de mevcuttur (54).

Sirius topografi cihazında bazı indekslerin açık halleri aşağıdaki gibidir (54):

1. HVID (Horizontal görülebilir iris çapı): Yatay eksendeki görülebilir iris çapını (limbus-limbus uzaklık) verir.
2. Pupil (Topografik): Pupil merkezinin koordinatları ve kornea merkezine uzaklığını verir. Ek olarak pupil çapı da harita üzerinde gösterilebilir.
3. En ince nokta (Thinnest location): En ince noktanın haritta üzerindeki koordinatlarıdır. Bu bölgedeki kalınlık da verilmektedir.
4. Apeks: Tanjansiyel haritadaki en dik noktanın koordinatını, kalınlığını ve kurvatürünü (Kmax) verir.
5. Ön Kamara (Anterior Chamber): Derinlik, hacim, iridokorneal açıderecesi belirtilmektedir.
6. SimK: 4-8 plasido halkaları arası ortalama kurvatür değeridir. K1 düz meridyenin, K2 dik meridyenin keratometrik değeridir. Averaj (Kort) ise K1 ve K2'nin ortalama keratometrik değerini temsil eder.

Sirius topografi cihazında ölçüm doğruluğunun kontrolü amacıyla "Acquisition Quality" adı altında kullanıcılar bilgilendirilmektedir. Yeterli veri elde edilemeyen uygun olmayan ölçümler kırmızı çarpı işareti ile gösterilerek ölçümün tekrarlanması önerilir (54).

Sirius topografi cihazında korneanın değerlendirilmesi amacı ile çeşitli indeksler geliştirilmiştir. Bunlardan başlıcaları ve sınır değerleri aşağıdaki gibidir (54):

1. Root mean square (RMS): En uygun asfero-torik yüzeyden incelenen kornea yüzeyinin düzenliliğindeki sapma olarak tanımlanır. RMS/A, alan başına ortalama RMS değeridir. Düşük RMS değerleri kornea yüzeyinin düzgün olduğunu

gösterirken, daha yüksek değerler düzensiz kornea yüzeyini gösterir. RMSf/A ($\mu\text{m}/\text{mm}^2$) korneanın ön yüzeyinde hesaplanır. Sirius topografi cihazı için üretici firmanın önerdiği kesin değerler olmamakla birlikte, keratokonus şüphelisi için sınır değeri 0,088, keratokonus için 0,13'tür. RMSb/A, korneanın arka yüzeyinde hesaplanır ($\mu\text{m}/\text{mm}^2$). Yine kesin değerler olmamakla birlikte, keratokonus şüphesi için sınır değeri 0,212, keratokonus için 0,269'dur.

2. Eğriliğin Simetri İndeksi (Symmetry Index of the curvature): Alt ve üst hemisferlerde dikey ekseninde ortalanmış iki dairesel bölgenin ortalama ön tanjansiyel eğriliğinin (D olarak ifade edilir) farkı olarak tanımlanır. SIF, dikey asimetriyi ölçen bir indekstir: pozitif değerler, üst yarımküreden daha dik bir alt yarımküreyi; tersi negatif değerler ise alt yarım küreden daha dik bir üst yarımküreyi gösterir. Sib hava stroma geçişi sebebi ile ters işaretli olmasına rağmen, işareti SIF ile uyumluluğu korumak için değiştirilmiştir.

3. Keratokonus ön ve arka vertex (KVf ve KVb): Ön ve arka keratokonus tepe noktası: Sırasıyla ön ve arka kornea yüzeyinin ön ve arka elevasyon haritalarındaki en yüksek noktasını belirtir.

4. Baiocchi-Calossi-Versaci ön ve arka indeksi (BCVf ve BCVb): Keratokonusun istatistiksel olarak ortaya çıktığı bölgelerde Zernike'nin koma, trefoil ve sferik aberasyon bileşenlerinin ortalamasının analizi yoluyla ektazinin varlığını değerlendirilmesi ile tespit edilir. Ektazinin istatistiksel olarak sıklıkla bir yönde (infero-temporal) geliştiği ve esas olarak koma, trefoil, sferik aberrasyon şeklinde ortaya çıktığı varsayımına dayanmaktadır. BCV veya vektörel BCV indeksi, BCVf ve BCVb'nin vektörel toplamıdır.

Keratokonusta topografik haritaların değişimi aşağıdaki gibi olmaktadır;

Pakimetri Haritası Değişimleri (55) :

- a) Korneanın en ince noktasının 470 mikrondan ince olması
- b) Her iki gözün en ince bölgelerinin kalınlık farkının 30 mikrondan fazla olması
- c) 5 mm'lik merkezi ön kornea alanında üst ve alt bölgede kalınlık farkının 30 mikrondan fazla olması

- d) Apeks bölgesinin kalınlığının, korneanın en ince noktasının kalınlığından 10 mikron daha fazla olması

Sagittal Harita Değişimleri (56) :

- a) K değeri > 48 D olması
 b) SRAX > 22 derece olması
 c) 5 mm'lik merkezi kornea ön yüzeyinin alt-üst farkının (I-S) 1,5 D'den fazla olması
 d) Kornea ön yüzeyinde 6 D'den fazla korneal astigmatizma olması
 e) Kurala uygun olmayan astigmatizma varlığı
 f) 5 mm'lik merkezi kornea ön yüzeyinin üst-alt farkının 2,5 D'den fazla olması

Yükseklik Haritası Değişimleri (57) :

- a) Ön yükseklik haritasında merkezi 5 mm'lik bölümde referans küre yüzeyine kıyasla (BFS'e kıyasla) diklik değerlerinin + 10 mikrondan fazla olması
 b) Arka yükseklik haritasında merkezi 5 mm'lik bölümde referans küre yüzeyine kıyasla (BFS'e kıyasla) diklik değerlerinin + 16 mikrondan fazla olması

2.1.6. Keratokonus Sınıflandırılması

Keratokonus belirti ve semptomlarının gelişim süresi ve bunların hastalık ciddiyeti ile ilişkisi oldukça değişkendir ve bu da keratokonus ciddiyetinin sınıflandırılmasını zorlaştırır. Kornea morfolojisine veya kornea incilmesi, ön ve arka kornea eğriliği, koni konumu ve şekli gibi değişikliklere dayanan birkaç sınıflandırma sistemi geliştirilmiş olsa da, keratokonus için klinik olarak yeterli bir sınıflandırma sistemi yoktur (58). Yüksek dereceli aberasyonlar, görme keskinliği ve astigmatizm gibi optik ve görsel işlevin değerlendirilmesi de hastalığın ciddiyetini derecelendirmek için yaygın olarak kullanılır. Ayrıca bazı sınıflandırma sistemleri skar, Vogt stria ve Fleischer halkası gibi keratokonus belirtilerini dikkate alır. Bu sınıflandırma sistemleri (1) Kornea morfolojisi ve hastalık gelişimine göre (2) Optik ve görsel işleve göre (3) Kornea şekil tanımlayıcılarına göre (yani indeks tabanlı

sistemler) olmak üzere 3 grupta incelenebilir. Burada yalnızca kornea morfolojisi ve hastalık gelişimine göre olan sınıflandırmadan bahsedilecektir.

Kornea morfolojisi ve hastalık gelişimine göre en sık kullanılan sınıflandırmalar şu şekildedir:

Morfolojik (Buxton) sınıflandırması (59) : Bu sistem hastalığı koninin şekline ve konumuna göre oval, meme ucu ve küre keratokonus olarak sınıflandırır: (1) meme ucu keratokonusunda koni çapı ≤ 5 mm'dir ve merkezi veya parasantral korneada bulunur; (2) oval keratokonusta koni 5-6 mm boyutlarında olup genellikle ellipsoid şekillidir ve bir veya iki kornea kadranını etkiler, alt temporal kadran en sık etkilenen bölgedir; ve (3) küre (globus) keratokonusta koni 6mm'den büyük dev kondur, ön korneanın geniş bir bölgesini etkiler ($>75\%$).

Keratometrik sınıflandırma (60) : Bu sistem, korneanın merkezi kornea gücünün büyüklüğüne göre keratokonusu dört dereceye ayırır: (1) Hafif (<45 D); (2) Orta (46 D ile 52 D arasında); (3) Gelişmiş (53 D ile 59 D arasında); ve (4) Şiddetli (>59 D).

Hom sınıflandırması (7) : Bu sistem, keratokonusu klinik belirtilere dayalı olarak dört sınıfa ayırır: (A) Preklinik, hiçbir keratokonus belirtisinin saptanmadığını gösterir; (B) Hafif vakalar hafif kornea incilmesi ve makaslama refleksi gösterir; (C) Orta, zayıf görsel kaliteyi ve korneal skar olmaksızın korneal incelmeyi gösterir; ve (D) Şiddetli keratokonus, yara izlerinin, güvenilir olmayan refraksiyonun ve şiddetli kornea incelmesinin varlığını içerir.

Amsler-Krumeich sınıflandırması (61) : Keratokonusu sınıflandırmak için klinik uygulamada en sık uygulanan bu sınıflandırma sistemi, yukarıda açıklanan diğer sınıflandırma sistemlerinde kullanılan keratokonus ile ilişkili bir dizi morfolojik ve klinik özelliği kullanır (Tablo 2.2). Bununla birlikte, bu nispeten eski ve modası geçmiş sınıflandırma sisteminin şu anda mevcut olan klinik bilgileri ve teknolojik gelişmeleri dikkate almadığı öne sürülmüştür (58).

Tablo 2.2: Amsler-Krumeich Sınıflandırması

Evre 1	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Korneada dikleşme, skar yok ➤ Refraksiyon > -5 D ➤ Ortalama Santral K değeri < 48.0 D ➤ En ince korneal kalınlık > 500 µm
Evre 2	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Skar yok ➤ Refraksiyon -5 ila -8 arası ➤ Ortalama Santral K değeri 48-53 D ➤ En ince korneal kalınlık 400 ila 500 µm arası
Evre 3	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Skar yok ➤ Refraksiyon < -8 D ➤ Ortalama Santral K değeri 54-55 D ➤ En ince korneal kalınlık 200-400 µm arası
Evre 4	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Santral skar var ➤ Refraksiyon ölçülemiyor ➤ Ortalama Santral K değeri > 55.0 D ➤ En ince korneal kalınlık < 200 µm

2.1.7. Keratokonusta Progresyonun Tanımlanması ve Hastalık Takibi

Gözlem altındaki keratokonus hastalarında hastalık progresyonunu ve cerrahi müdahale eşiğini belirlemek zorlayıcı bir durum olmaya devam etmektedir. Şu anda, ektazi ilerlemesinin tutarlı veya net bir tanımı yoktur. Kornea şeklinde günlük bir değişiklik olmadığı varsayıldığında, tekrarlanabilirlik katsayısı (CoR), ardışık kornea tomografi indeksleri ölçümleri için başarılı ölçüm sınırlarına yakın bir şekilde karşılık gelmeli ve bunun ötesinde gözlemlenen bir farkın ölçüm yanlışlığından ziyade hastalığın ilerlemesini yansıtması olasılığının %95 olduğu bir eşik tanımlanmalıdır (62). Keratokonik gözlerde (evre II, 3 mm zon dik K<53D) keratometri ölçüm tekrarlanabilirliğinin, Fourier alanlı anterior segment OCT (Casia SS-1000 Tomey Corp., Nagoya, Japonya) kullanımında en dik keratometri (Kmaks) değeri için 1D CoR ve Scheimpflug tabanlı görüntüleme cihazı (Pentacam) kullanımında 1.5D CoR ile normal kornealardan önemli ölçüde daha zayıf olduğu gösterilmiştir (63). Buna dayanarak, Pentacam görüntü karşılaştırma haritalarında başlangıç sırasındaki ölçüme kıyasla Kmaks'ta +1,5D'lik bir değişiklik, CXL için yararlı bir çağdaş eşik göstergesi olabilir. Çağdaş çalışmalarda (64–67) daha düşük bir eşik değeri (Başlangıç Kmax'a göre +1 D'lik artış) kullanılmaktadır (Tablo 2.3). Hastalığın ilerlemesini tanımlamak için kullanılan diğer kriterlerdeki değişiklikler

(Tablo 3), Kmax'ta gözlemlenen artışın $< +1.5D$ olduğu durumlarda dengeyi müdahale lehine değiştirebilir. Bu çalışmalarda progresyonun değerlendirilmesinde ilk ve son vizit arasında geçen süreler 1 yıl ila 1,5 yıl arasında değişmektedir. Bu çalışmalarda belirtilen kriterlerden birinin varlığı hastalık progresyonu açısından anlamlı kabul edilmiştir.

Yine farklı ülkelerden uzman göz hekimlerinin katılımıyla yapılan bir panelde (58), keratokonus ve diğer ektatik korneal hastalıkların tanımı ve yönetimleri ile ilgili ortak konsensusa ulaşılmıştır. Bu panelde keratokonus için progresyon tanımı da yapılmış olup aşağıda bu kriterlerden bahsedilmiştir. Aşağıdaki tabloda (Tablo 2.4) bahsedilen bu kriterlerden en azından 2'sinde tutarlı değişiklik olması progresyon lehine kabul edilmiştir. Bahsedilen bu değişikliklerin zaman içinde tutarlı olması ve ölçüm sisteminin normal değişkenliğinin üzerinde olması gerekir (bu, sisteme göre değişir). Yine bu panelde progresyona sıklıkla en iyi gözlükle düzeltilmiş görme keskinliğinde (BSCVA) bir azalma eşlik ettiği ancak ilerlemeyi belgelemek için hem düzeltilmemiş görme keskinliğinde hem de BSCVA'da bir değişiklik gerekli olmadığı belirtilmiştir.

Tablo 2.3: Çağdaş çalışmalarda keratokonus progresyonunu değerlendirmede ve korneal çapraz bağlama endikasyonu için göz önünde bulundurulmuş kriterler (64–67)

<p>$K_{max} \geq 1D$ artış</p> <p>$K_{max} - K_{min} \geq 1D$ artış</p> <p>$K_{ort} \geq 0.75D$ artış</p> <p>Pakimetri \geq SKK'da 2% 'lik azalma</p> <p>Koni Apex Gücü $\geq 1D$ artış</p> <p>MRSE $\geq 0.5D$ artış</p> <p>Korneal Astigmatizma $\geq 1D$ artış</p> <p>Dik K (K_2) $\geq 1D$ artış</p>
<p>Kısaltmalar: SKK, santral kornea kalınlığı; D, diyoptri; K_{max}, en dik keratometri; K_{min}, en düz keratometri; MRSE, manifest refraktif sfirik eşdeğer.</p> <p>$K_{ort} = (k_1+k_2)/2$; Koni Apeks Gücü, koni konumu ve büyüklük indeksi (CLMI) ile ölçülmüş, Korneal Astigmatizma = (K_2-K_1)</p>

Tablo 2.4: Ektazi Progresyonunu Gösteren Kriterler (58)

1. Ön kornea yüzeyinin dikleşmesi 2. Arka kornea yüzeyinin dikleşmesi 3. İncelme ve/veya çevreden en ince noktaya doğru kornea kalınlığının değişim oranındaki artış
"Ektazi Progresyonu", yukarıdaki parametrelerden en az 2'sinde, değişikliğin büyüklüğünün test sisteminin normal değişkenliğinin üzerinde olduğu tutarlı bir değişiklikle tanımlanır.

2.1.8. Keratokonus Yönetimi ve Tedavisi

Keratokonus tedavisi hastalığın şiddetine ve ilerlemesine göre değişir. Dünyanın dört bir yanından oftalmoloji uzmanlarından oluşan bir panelde, fikir birliği ile bir keratokonus tedavisi akış şeması geliştirilmiştir (40). Tipik olarak hafif vakalar gözlükle, orta vakalarda kontakt lenslerle tedavi edilirken, skleral kontakt lenslerle tedavi edilemeyen şiddetli vakalarda kornea cerrahisi gerekebilir. Keratokonusun ilerlemesini önlemek için, korneanın biyomekanik stabilitesini ve sertliğini artırmak için kornea çapraz bağlanması önerilir; bu da erken teşhis ve yakın izlemenin önemini ortaya koymaktadır. Keratokonus hastalarına, genellikle keratokonus ile ilişkili olduğundan ve hastalığın başlamasına ve ilerlemesine katkıda bulunabileceğinden, göz ovuşturılmaktan kaçınmaları önerilmelidir (68).

2.1.8.1. Hafif Keratokonus

Gözlükler sadece hafif keratokonus vakalarında kullanılabilir ve sıklıkla düşük görme keskinliği ile sonuçlanır (7). Gözlükler düzensiz astigmatizmi telafi edemese de, gözün iki optik güç meridyeninin olası ortogonal olmayan konumlarını dikkate alan yeni bir tasarım geliştirilmiş ve hafif keratokonusu (refraktif astigmatizma ≤ 2.50 D) olan iki hastada en iyi düzeltilmiş görme keskinliğini 1-4 sıra iyileştirdiği gösterilmiştir (69).

2.1.8.2. Orta Şiddette Keratokonus

Şu anda, kornea düzensizliğinden etkilenen hastaların %90'ının kontakt lens kullandığı tahmin edilmektedir (70). Keratokonus yönetimi için gaz geçirgen kontakt lensler, piggyback sistemleri (yani yumuşak kontakt lensin üzerine takılan sert kornea lensi), yumuşak kontakt lensler ve hibrit lensler (yani rijit merkez ve yumuşak

periferik hidrofilik etek) dahil olmak üzere çeşitli seçenekler mevcuttur (71). Bu lens tiplerinden herhangi biri hafif ve orta dereceli keratokonusu yönetmek için takılabilirken, skleral lensler ilerlemiş vakaları başarılı bir şekilde yönetmek için en iyi seçenek olabilir.

2.1.8.3. Şiddetli Keratokonus

Şiddetli keratokonus vakaları, özellikle diğer lens modaliteleri tipik olarak fizyolojik olarak kabul edilebilir bir uyum sağlamada başarısız olduğunda, skleral lenslerle tedavi edilebilir (72). Kontakt lens uyumu başarısız olursa, bu vakalarda görsel rehabilitasyon için kornea çapraz bağlama, refraktif cerrahi, kornea transplantasyonu veya birkaç refraktif cerrahi prosedürünün bir kombinasyonu dahil olmak üzere kornea cerrahisi gerekebilir. Bununla birlikte, şiddeti ne olursa olsun daha fazla ilerlemeyi önlemek için korneal çapraz bağlama gibi cerrahi prosedürler hastalığın herhangi bir aşamasında kullanılabilir. Keratokonus tedavisi için kullanılan cerrahi prosedürleri; (1) Korneal Çapraz Bağlama (2) Refraktif Cerrahiler (Fotorefraktif Keratektomi-PRK, İntrakorneal Halka Segmentleri-ICRS, Torik İntraoküler Lens İmplantasyonu) (3) Korneal Transplantasyon ve İmplantasyon (Keratoplasti-Penetran veya Derin Ön Lameller, Ön Limitan Membran Transplantasyonu, Kök Hücrelerin İntrastromal İmplantasyonu)

2.1.9. Keratokonus Tedavisinde Kullanılan Kontakt Lens Tipleri

2.1.9.1. Rijid/Sert Gaz Geçirgen Kontakt Lensler (RGP)

Sert lensler, keratokonus hastalarının tedavisinde en yüksek düzeyde uyum sağlar; çünkü bu tür kontakt lenslerin yapısından dolayı lens arka yüzü ile kornea ön yüzü arasında gözyaşı hapsi sağlanır (vault) ve bu sayede korneadaki düzensiz astigmatizmayı güvenilir bir şekilde düzeltmek mümkün olur (73). Erken evre keratokonus hastalarından ziyade, orta ve ileri evre keratokonus hastalarında tercih edilmektedirler.

Sert lensler, korneal oksijen geçirgenliğine izin veren dayanıklı plastik ve silikon materyallerinden yapılmışlardır. Hatta, günümüzde sert lenslerin yumuşak kontakt lenslerden bile daha fazla oksijen geçirgenliği olduğu bilinmektedir. Ayrıca

yapılarında su içermedikleri için protein ve lipid materyalleri ön yüzeylerinde birikmez ve dikkatli kullanılırlarsa yıllarca dayanabilirler.

Tüm bu yapısal üstünlüklerine karşın, sert lenslerin kullanımı kısıtlayan durumlar da mevcuttur. Sert kontakt lenslerin kullanımı ciddi bir adaptasyon süresi gerektirmektedir, düzenli ve sürekli kullanılmalıdır. Yumuşak lensler 1-2 hafta kullanılmadıklarında ve tekrar takıldıklarında bir adaptasyon süresi gerektirmezler.

Ayrıca sert lensler boyut olarak yumuşak kontakt lenslere göre daha küçüktürler. Bu özellikleri nedeni ile spor ve diğer fiziksel aktiviteler sırasında kolaylıkla gözden çıkabilirler.

Sert lensler, hasta gözünü kırptığında hareket edecek şekilde tasarlanmışlardır. Bu nedenle bazı hastalarda lens ile kornea ön yüzeyi arasına toz ve diğer yabancı partiküller kaçarak kornea erozyonu ve enfeksiyonuna yol açabilirler.

Sonuç olarak sert lenslerin önündeki en büyük engeller adaptasyon süreci ve konfor eksikliğidir.

2.1.9.2. Yumuşak Kontakt Lensler

Son yıllarda, keratokonusun düzeltilmesi için yumuşak kontakt lens tasarımında önemli gelişmeler olmuştur. Erken keratokonusta, merkezi olmayan konlarda ve rijit lens intoleransı olan hastalarda miyopi ve astigmatizmanın düzeltilmesi için yüksek sferik ve torik güçlerde yumuşak lensler mevcuttur (74).

Yumuşak kontakt lensler, sert lenslere kıyasla daha iyi bir başlangıç konforu sunsa da, keratokonik korneanın düzensiz kornea şekline uyarlar ve bu da yetersiz görme düzeltmesine neden olur. Bu nedenle, keratokonus için yumuşak kontakt lensler, düzensiz kornea şeklini maskelemek ve hafif ila orta dereceli düzensiz astigmatizmayı düzeltmek amacıyla daha kalın bir merkez kalınlığı (yani 0,2 mm ila 0,6 mm) ile tasarlanmıştır. Artan merkez kalınlığı lensin oksijen geçirgenliğini azaltır, ancak artık bu lenslerin üretiminde silikon hidrojel malzemeler kullanılmaktadır. Yumuşak ve oksijen geçirgen yapılarından dolayı oldukça konforludurlar.

Keratokonüs için, karşılaştırılabilir klinik performans gösteren HydroCone® (Toris K, SeissLens, İsviçre) (75), KeraSoft® IC (UltraVision CLPL, UK) ve Rose

K2 Soft (Menicon Co., Ltd, Japonya) dahil olmak üzere çeşitli yumuşak torik kontakt lensler şu anda mevcuttur. Bu lensler, istenmeyen lens dönüşünü önlemek için prizma-balast ve peri-balast özelliklerinin yanı sıra merkez ve periferik lens tasarımında belirgin farklılıklar kullanır. Tüm bu özelliklerin kombinasyonunun, keratokonus, travma ve intrastromal halka cerrahisi gibi bir dizi etiyolojiden kaynaklanan düzensiz astigmatizmayı azaltarak görme keskinliğini optimum seviyelere geri getirdiği bildirilmektedir (76).

2.1.9.3. Korneoskleral ve Skleral Lensler

Korneoskleral lensler, genel lens çapından bağımsız olarak, periferik kornea ve sklerayı örten konjonktiva arasında ortak bir yatağa sahip herhangi bir rijit kontakt lens olarak tanımlanır (77). Bu lens tasarımlarının rijit korneal lenslerle karşılaştırıldığında başlıca avantajları, azaltılmış lens kenarı-göz kapağı etkileşimi nedeniyle geliştirilmiş konfor ve çeşitli gözbebeği çaplarında daha tutarlı görüş için daha büyük optik bölgelerle geliştirilmiş stabilite ve merkezlemedir. Özellikle aşağı yerleşimli koniler için veya diğer kontakt lens seçenekleri (örn. yumuşak, kornea sert, bindirilmiş veya hibrit lensler) kabul edilebilir bir görsel sonuç sağlayamadığında faydalıdırlar. Sert kornea lenslerine gelince, korneoskleral tasarımlar da lens merkezini ve genel uyumu iyileştirmek için özelleştirilebilir (örneğin, çok eğrili ve asferik tasarımlar veya torik/dörtlü spesifik periferik eğriler) ve kornea yatağının konumu lens tasarımına ve takma felsefesine göre değişir. Korneoskleral lensler, rijit kornea lenslerine (1-2 mm) kıyasla göz kırpma hareketiyle (~ 0,5 mm'ye kadar) daha az hareket gösterirken, gün boyunca altta yatan konjonktival dokuya geri yerleşen skleral lens tasarımlarına göre daha fazla hareket gösterir. Gözyaşı değişimi ve daha ince bir gözyaşı rezervuarı ile kornea ödeminin en aza indirilmesi sayesinde, kapalı skleral lenslere kıyasla korneoskleral tasarımlarda oksijen iletimi artar. Korneoskleral tasarımlarda limbal kompresyondan kaçınılmalıdır, çünkü bu anatomik lokasyondaki herhangi bir hasar, potansiyel olarak bir neovasküler yanıtı tetikleyebilir. Keratokonus tedavisinde korneoskleral lens tasarımları hakkında sınırlı miktarda uzun vadeli veriler mevcuttur; bununla birlikte, 12 aylık lens kullanımından sonra kornea biyomekaniğinde veya limbal kök hücre sağlığında (impresyon sitolojisi ve DNA analizine dayalı) belirgin bir değişiklik

olmaksızın, kornea düzensizliği için gözlük veya kontakt lens düzeltmelerine kıyasla daha yüksek dereceli aberasyonlarda ve görme keskinliğinde daha iyi düzeltmeler elde edildiği bildirilmiştir (78).

Skleral lensler, limbus da dahil olmak üzere korneayı tamamen saran ve sklerayı örten konjonktival dokuya dayanan herhangi bir sert lens olarak tanımlanır (79). İlerlemiş keratokonusun görsel rehabilitasyonunda diğer lens modaliteleriyle merkezi yatak veya aşırı lens desantralizasyonu nedeniyle fizyolojik olarak kabul edilebilir bir uyum elde edilemediğinde faydalıdır; ayrıca minimal merkezi skarlı kornealarda kornea grefti ihtiyacını geciktirebilirler veya tamamen ortadan kaldırırlar (72). Pek çok skleral lens tasarımı, keratokonuslu gözlerde ön kornea konturunu taklit etmesi için önerilen bir prolate profil ile ve oblate (yani, ters geometri) arka yüzey lens tasarımlarında üretilmişlerdir. Son yıllarda, ön segment görüntülemeyle birlikte skleral lenslerin yüksek düzenli astigmatizma veya oküler yüzey hastalığı olan sağlıklı gözlerde de kullanılması nedeniyle skleral lens reçetelenmesi artmıştır (80).

Sert korneal veya korneoskleral lenslere kıyasla, skleral lenslerin artan lens stabilitesi ve konforuna rağmen bir dezavantajı, azalmış gözyaşı değişimi ve gözyaşı rezervuarı nedeniyle korneal hipoksi potansiyelinin artmasıdır. Bunlara ek olarak lens kullanımının ilk 6 ayında lensin nasıl takılacağını öğrenmek için bir öğrenme süreci gereklidir ve hastaların ~%30'unda gün boyunca sıklıkla lensin çıkarılmasını ve yeniden takılmasını gerektiren düzenli buğulanma (yani, sıvı rezervuarı birikintisi) görülür (81). Uygulayıcılar ayrıca lens çıkarıldıktan hemen sonra ön korneal düzleşmenin gözlenebileceğini bilmelidir (82). Bu nedenle, hastalığın ilerleyişini değerlendirmek için kornea görüntülemesinden bir süre önce skleral lenslerin kullanılmaması gerekir.

Sert korneal veya skleral lenslerin üstün görsel sonuçlar sağlayıp sağlamadığı konusunda bazı tartışmalar olmuştur, ancak ancak son zamanlarda yapılan kontrollü çalışmalar bu soruya daha fazla ışık tutmuştur. Bergmanson ve arkadaşları, daha önce bir dizi farklı kontakt lens düzeltmesi kullanan ve skleral lenslere geçiş yapan keratokonus hastalarının %75'inde (daha önce kullanılan kontakt düzeltmelerinin %75'i korneal rijit, piggyback veya hibrit lenslermiş), görme keskinliklerinde subjektif bir

iyileşme olduğunu bildirmiştir (83). Kumar ve arkadaşları (84) çapraz bir çalışma tasarımı kullanarak, özelleştirilmiş bir yumuşak lensin (Kerasoft), iki rijit kornea lensinin (geleneksel bir tasarım ve Rose K2) ve bir skleral lens tasarımının (PROSE) görsel performansını keratokonuslu olup ilk kez kontakt lens kullanacak olan hasta popülasyonunda karşılaştırmıştır. Tüm rijit lensler, uzak görme keskinliği ve kontrast duyarlılığı ölçümlerinde özelleştirilmiş yumuşak lensten daha iyi performans göstermiş ve Rose K2 ve skleral lens, daha ileri keratokonus (dik K > 53 D) için geleneksel sert kornea lensinden daha iyi performans göstermiştir. Buna karşılık, asemptomatik rijit korneal lens kullanıcıları (keratokonuslu gözlerin %93'ü) üzerinde yapılan randomize bir çapraz çalışmada (85), rijit kornea lensi (Rose K2, Menicon Co., Ltd, Nagoya, Japonya) ve skleral lens tasarımı (ZenLens, Bausch + Lomb, Bridgewater, NJ, ABD) arasında uzak görme keskinliği, kontrast duyarlılığı veya öznel görme kalitesi raporlarının objektif ölçümlerinde anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Sert lens kullanımı sırasında keratokonusa arka kornea yüzeyinden kaynaklanabilecek rezidüel aberasyonlar, bir asferik veya wavefront kılavuzlu ön yüzey tasarımı dahil edilerek en aza indirilebilir. Skleral lensler, göz kırpma sırasında minimum hareket etme potansiyelleri nedeniyle bu tür ön yüzey tasarımları için ideal bir platform sağlar.

2.1.9.4. Hibrit Lensler

Hibrit bir kontakt lens, sert korneal lenslerin optik faydalarını ve yumuşak kontakt lenslerin sağladığı konforu birleştirmek için sert bir kornea merceğinden ve periferik yumuşak bir etekten oluşur. Erken nesil hibrit lensler sıklıkla azalan konfor, düşük oksijen geçirgenliği olan malzemelerin kullanımına bağlı komplikasyonlarla ve GP/yumuşak malzeme ara yüzünün dayanıklılığının azalması ile ilişkilendirilmiştir (86). ClearKone (Synergeyes, ABD) veya Eyebrid (LCS laboratuvarları, Fransa) gibi mevcut hibrit lens tasarımları bu sorunların bazılarının üstesinden gelmiştir, ancak hibrit lensler keratokonus tedavisinde hala yaygın olarak kullanılmamaktadır. Görme kalitesi ve rahatlık açısından benzer klinik performansları, ancak GP lenslere kıyasla daha yüksek maliyetleri, göz doktorları tarafından bu sınırlı kullanımı açıklayabilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Hacettepe Üniversitesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda kesitsel, retrospektif olarak gerçekleştirilmiştir. Çalışma projesi Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulu tarafından GO 23/557 kayıt numarası ile kabul edilmiştir. Çalışmada gerekli veriler Hacettepe Üniversitesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Kornea Birimi'nde son 10 yılda keratokonus tanısı ile takip edilen hastaların dosyaları ve topografik ölçümleri taranarak elde edilmiştir.

Hastaların çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- 01/06/2013 – 01/06/2023 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Kornea Birimi'nde muayene olmuş olmak
- Hastaların Hacettepe Üniversitesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Kornea Birimi'nce keratokonus tanısı almış olması
- Hastalara ait en az 1 yıllık takip verilerinin olması
- Hastaların bilinen altta yatan keratokonusa yönelik genetik ya da allerjik predispozan faktörünün olmaması
- Takip verilerinin elde edildiği aralıkta veya öncesinde oküler cerrahi geçirmemiş olmak

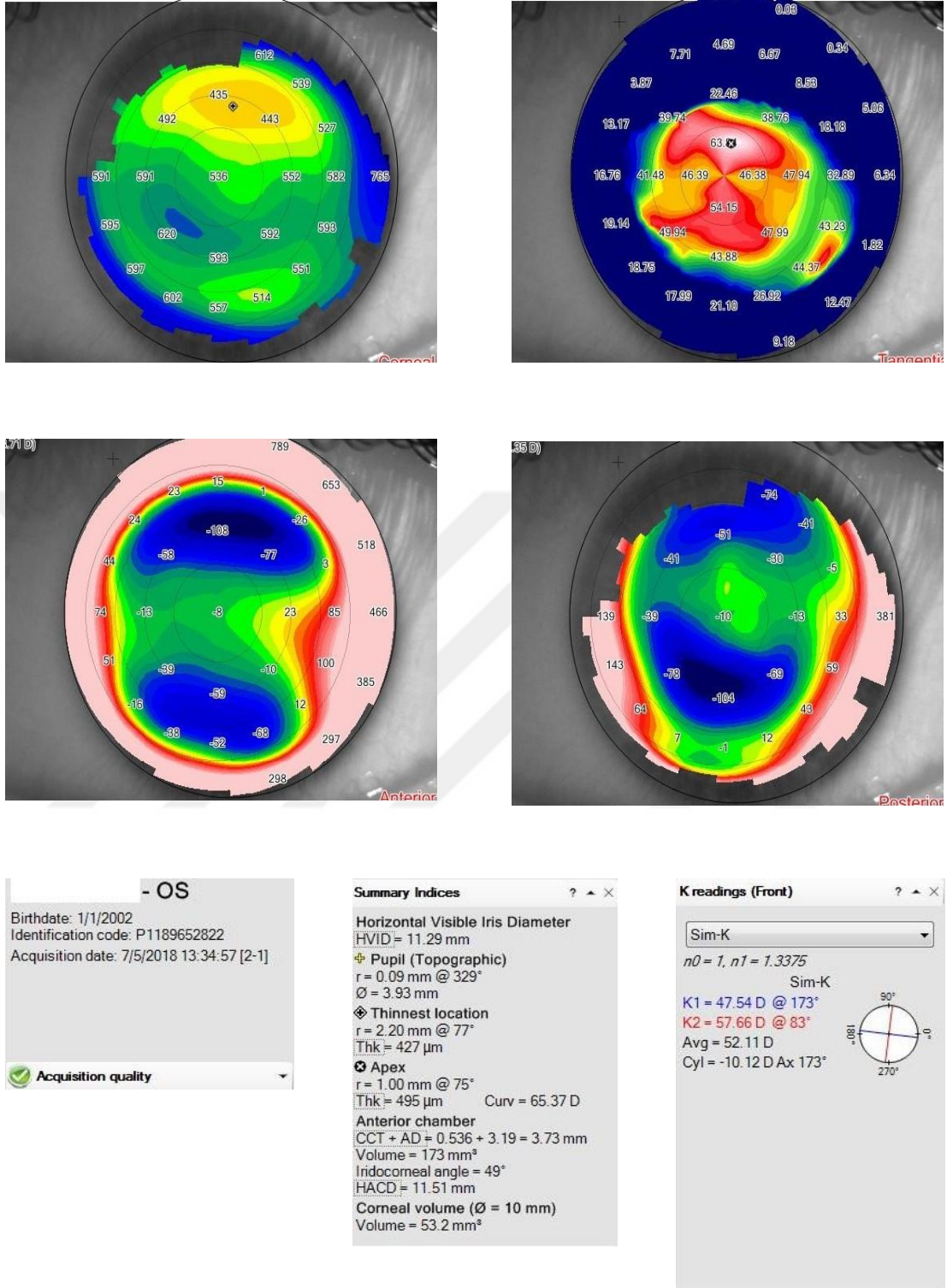
Hastalara ait yaş, cinsiyet, tanı, geçirilmiş oküler cerrahi öyküsü, altta yatan genetik veya allerjik predispozan durum öyküsü, kontakt lens kullanım durumu ve eğer kontakt lens kullanımı söz konusu ise kullanılan lensin tipi ile ilgili bilgiler Hacettepe Üniversitesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Kornea Birimi arşivlerinden ve hastaneye ait dijital kayıt sistemlerinden elde edildi. Hastaların takipleri süresince Sirius (CSO, Florans, İtalya) korneal topografi cihazı ile yapılan topografik ölçümlerine ait SimK1, SimK2, SimKort, Santral Kornea Kalınlığı (SKK) ve Korneal Apeks Kurvatürü (Kmax) değerleri kaydedildi. Değerlendirmeye alınan hastalara ait ölçümlerde ölçümlerin doğruluğunun yeterli olduğuna ("Acquisition Quality"), başlangıç ve son ölçümler arasında 1 yıl olmasına, hastaların bu süreçte veya öncesinde herhangi bir oküler girişim geçirmemesine dikkat edildi.

Son 10 yılda Hacettepe Üniversitesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Kornea Birimi'nce takip edilen 228 hastanın verilerine ulaşıldı. Bunlardan 86 hastanın

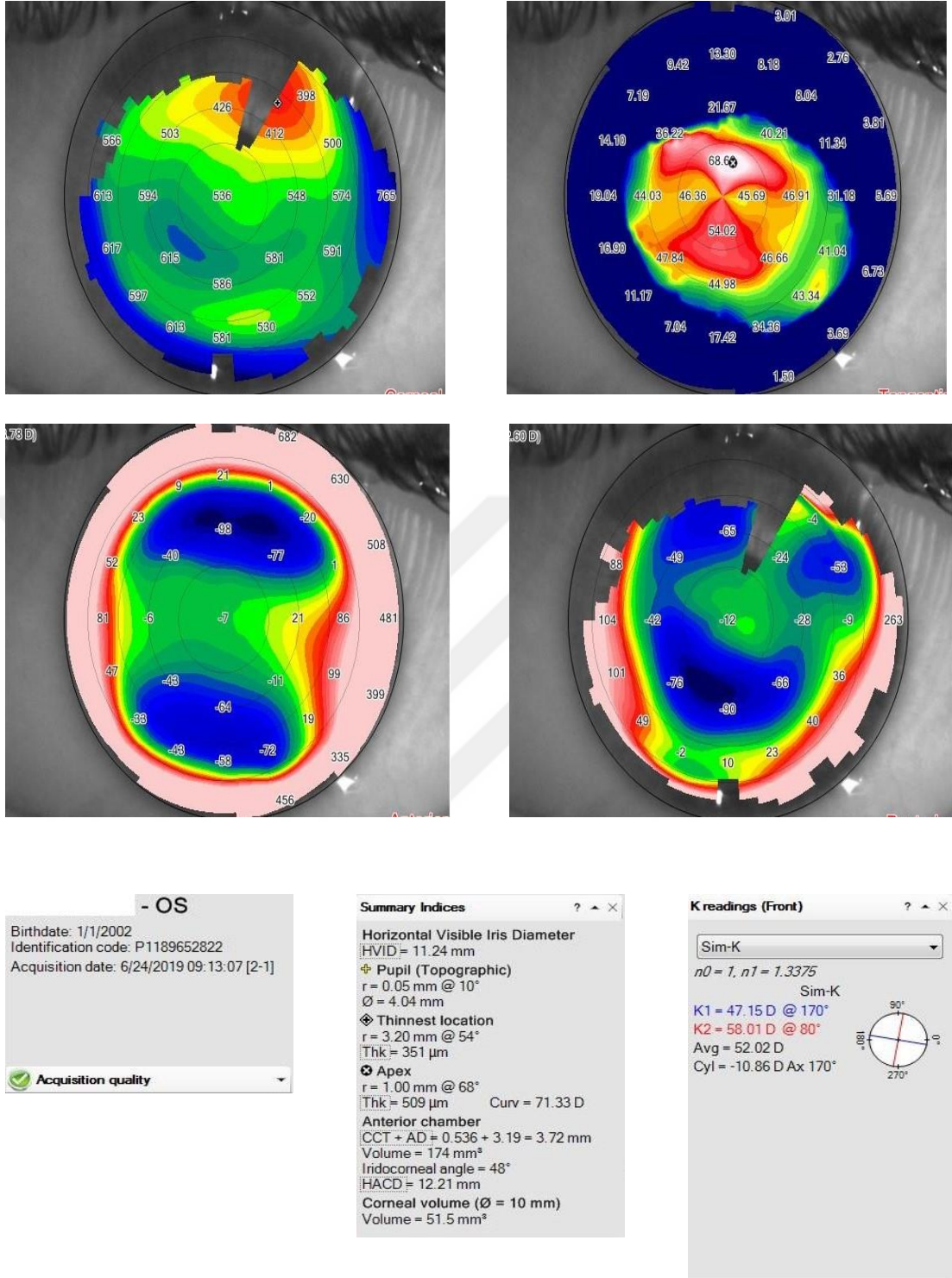
korneal cerrahi geçirmesi, 22 hastanın takip verilerine ulaşılamaması ve 7 hastanın lens kullanım bilgisine ulaşılamaması nedeniyle toplamda 228 hastanın 113'ü çalışmaya dahil edilebildi. 113 hastanın 29'unda hastalık tek taraflı seyretmekteydi, bu nedenle 113 hastanın 197 gözü çalışmaya dahil edildi.

Çalışmamızda keratokonus tanılı gözlere ait topografik veriler nicel (sayısal) özellikten nitel (evre ve progresyon) özelliklere çevrilirken; evre için belirleyici kriter Kort olarak belirlenmiş olup, Kort için cut-off değerler Amsler-Krumeich Sınıflaması'nda verilen değerler olarak belirlenmiştir (evre 1 için Kort \leq 48.0 D, evre 2 için $48.0 D < Kort \leq 53.0 D$, evre 3 için $53.0 D < Kort < 55.0 D$, evre 4 için Kort ≥ 55.0). Çalışmamızda progresyon için belirlenen kriterler ilk ve son ölçüm arasında (yani, 1 yıl içerisinde); (1) Dik K (K2) ≥ 1 D'lik artış olması, (2) Kort ≥ 0.75 D'lik artış olması, (3) Korneal Apeks Kurvatürü (Kmax) ≥ 1 D'lik artış olması ve (4) Santral Kornea Kalınlığı (SKK) $\geq \%2$ 'lik azalış olması şeklinde olup bu kriterlerden birinin olması hastalığın progresyonu lehine değerlendirilmiştir.

Aşağıda Hacettepe Üniversitesi Göz Hastalıkları Kornea Birimi tarafından sol göz keratokonusla takip edilen bir hastaya ait bazal muayene ve birinci yıl kontrollerinde Sirius topografi cihazı ile alınan topografi görüntüleri yer almaktadır (Resim 3.1 ve Resim 3.2). Her iki ölçümde de "Acquisition quality" değerinin yeşil, yani yeterli olduğu görülmektedir. Sol üstte korneal kalınlık, sağ üstte tanjansiyel anterior haritalama, sol altta anterior elevasyon haritası ve sağ altta posterior elevasyon haritaları görülmektedir. Alttaki kutucuklarda ölçümlere ait santral kornea kalınlığı, korneal apeks kurvatürü, K1, K2 ve Kort değerleri görülmektedir.



Resim 3.1: Hastanın bazal muayenesine ait topografik görüntüleme (Hacettepe Üniversitesi Göz Hastalıkları ABD arşivinden)



Resim 3.2: Hastanın birinci yıl muayenesine ait topografik görüntüleme (Hacettepe Üniversitesi Göz Hastalıkları ABD arşivinden)

3.1. İSTATİKSEL YÖNTEMLER

Verilerin istatistiksel analizi Sosyal Bilimler İçin İstatistik Paket Programı (Statistical Program for Social Sciences, SPSS) 22.0 sürümü ile yapılmıştır. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. Betimleyici analizlerde normal dağılan değişkenler için ortalama ve standart sapma; normal dağılıma uymayan değişkenler için ortanca, çeyrekler arası değer ve minimum-maksimum değerler; nitel değişkenler için ise sayı ve yüzde kullanılmıştır. İki nitel değişkenin birbiriyle ilişkisinin incelenmesinde beklenen değer düzeylerine göre “Fisher-Exact”, “süreklilik düzeltmesi” veya “Pearson- χ^2 ” çapraz tabloları kullanılmıştır. Farklı zamanlardaki nicelik ölçüm sonuçlarının kıyası için “tekrarlı ölçümler için 2 yönlü ANOVA testi” kullanılmıştır. Bu test ile hem zamansal hem de gruplar arası fark analizi yapılmıştır. 2’den fazla grup içeren nitel verilerin kıyası için istatistik programının “düzeltilmiş p değeri” ile kolon kıyası yapma özelliği kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmaya 113 hastanın 197 gözü dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların 64'ü erkek (%56,6), 49'u ise kadın (%43,4) idi. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması $28,36 \pm 8,61$ idi. Hastaların 59'u (%52,2) 21-30 yaş arasında olup çalışmaya dahil edilen hastaların büyük çoğunluğunu bu yaş aralığına ait hastalar oluşturmakta iken, hastaların en az dahil olduğu yaş aralığı 12 hasta (%10,6) ile 41 yaş ve üzeri yaş aralığıydı. 113 hastanın 84'ünde (%74,3) hastalık bilateral iken, 29 hastada (%25,7) unilateraldi. Hastalara ait sosyodemografik veriler Tablo 4.1'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1: Hastalara ait sosyodemografik veriler

Değişken (n=113)	n	%
Yaş sınıfları [$\bar{X} \pm S.S. \rightarrow 28,36 \pm 8,61$ (yıl)]		
20 ve altı	18	15,9
21-30	59	52,2
31-40	24	21,2
41 ve üzeri	12	10,6
Cinsiyet		
Kadın	49	43,4
Erkek	64	56,6
Keratokonus durumu		
Sadece sol göz	13	11,5
Sadece sağ göz	16	14,2
Bilateral	84	74,3

Çalışmaya dahil edilen 197 göz de kendi içinde yaş ve cinsiyete göre sınıflandırıldı. Çalışmaya dahil edilen 132 göz (%67) 30 yaş ve altı iken, 109 göz (%55,3) erkek cinsiyete ait idi. 197 gözün 136'sı (%69) lens kullanmıyor iken, 61 gözde (%31) lens kullanımı söz konusuydu. Lens kullanan 61 gözün 13'ünde skleral kontakt lens (%21,7), 15'inde hibrit lens (%25), 21'inde sert lens (%35), 11'inde yumuşak kontakt lens (%18,3) kullanılmakta idi. 197 gözün ilk ölçüm evrelerine bakıldığında 129 göz (%66,2) evre 2 ile en yüksek grubu oluştururken 13 göz (%6,7) ile evre 4 en düşük grubu oluşturmaktaydı (Tablo 4.2). Çalışmamızda yer alan

hastaların lensli ve lenssiz grupları arasında yaş açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmamaktadır ($p>0,05$; $Z=-0,500$). Lensli grubun yaş ortalaması $29,2 \pm 6,3$ iken lenssiz grubun yaş ortalaması $27,8 \pm 7,2$ şeklinde hesaplanmıştır.

Tablo 4.2: Hastaların keratokonus tanılı gözlerine ait veriler

Değişken (n=197)	n	%
Yaş sınıfları [$\bar{X} \pm S.S. \rightarrow 28,66 \pm 8,81$ (yıl)]		
30 ve altı	132	67,0
31 ve üzeri	65	33,0
Cinsiyet		
Kadın	88	44,7
Erkek	109	55,3
Göz tarafı dağılımı		
Sol	97	49,2
Sadece sağ göz	100	50,8
Lens kullanım durumu		
Lenssiz	136	69,0
Lensli	61	31,0
Lens çeşidi dağılımı		
Skleral kontakt lens	13	21,7
Hibrid lens	15	25,0
Sert lens	21	35,0
Yumuşak kontakt lens	11	18,3
İlk ölçüm evresi		
Evre 1	30	15,4
Evre 2	129	66,2
Evre 3	23	11,8
Evre 4	13	6,7

Çalışmaya dahil edilen keratokonuslu gözlere ait topografik verilerin (K1, K2, Kort, santral kornea kalınlığı-SKK ve korneal apeks kurvatürü-Kmax) ilk ve son vizit arasındaki değişimi (yani, zamana bağlı değişimi) hem lens kullanım durumundan bağımsız olarak (yani, n = toplam) hem de lens kullanım durumuna göre istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. Buna göre K1, K2 ve Kort değişkenleri için yapılan analizde hem zamansal değişimde hem de gruplara göre zamansal değişimde fark belirlenmemiştir ($p>0,05$; Tablo 3). SKK parametresi için yapılan analizde hem zamansal değişim hem de gruplara göre zamansal değişim anlamlı farklı

bulunmuştur ($p<0,05$; Tablo 4.3). Takip ölçümünde SKK ortalama değerinin $455,43\pm 51,44$ 'ten $445,41\pm 53,80$ değerine düştüğü gözlenmiştir. Gruplara göre yapılan analizde ise lenssiz grubun ortalama değerinin $460,78\pm 43,57$ 'ten $446,79\pm 46,11$ değerine düştüğü, lensli grubun ortalama değerinin ise yaklaşık aynı kaldığı bulunmuştur. İki grup arasındaki değişim de anlamlı farklılık göstermiştir. Korneal apeks kurtatürü (K_{max}) değeri için yapılan analizde zamansal değişim olmadığı fakat gruplara göre zamansal değişim farklı olduğu belirlenmiştir (sırasıyla p değerleri 0,620 ve 0,047; Tablo 3). Toplam korneal apeks kurtatürü (K_{max}) değeri takip ölçümünde bazal değer ile benzerken lenssiz grupta azaldığı lensli grupta ise arttığı bulunmuştur.

Tablo 4.3: Keratokonus tanılı gözlere ait topografik veriler

Değişken	n	Bazal	Takip sonrası	İstatistiksel analiz*		
				Zaman	Zaman*Lens grubu	
K₂	Lenssiz	133	48,91±4,72	48,95±4,77	p=0,502 F=0,453	p=0,712 F=0,137
	Lensli	59	51,10±5,57	51,23±5,68		
	Toplam	192	49,58±5,08	49,65±5,16		
K₁	Lenssiz	133	45,85±3,62	45,84±3,96	p=0,619 F=0,248	p=0,553 F=0,353
	Lensli	59	46,69±4,24	46,80±4,16		
	Toplam	192	46,11±3,83	46,14±4,04		
K_{ort}	Lenssiz	133	47,39±4,13	47,33±4,26	p=0,801 F=0,064	p=0,474 F=0,515
	Lensli	59	48,78±4,75	48,89±4,74		
	Toplam	192	47,81±4,37	47,81±4,46		
SKK	Lenssiz	133	460,78±43,57	446,79±46,11	p<0,001 F=20,198	p<0,001 F=14,876
	Lensli	59	443,37±64,65	442,31±68,40		
	Toplam	192	455,43±51,44	445,41±53,80		
Korneal Apeks Kurtatürü (K_{max})	Lenssiz	133	57,30±11,50	56,51±10,16	p=0,620 F=0,247	p=0,047 F=3,753
	Lensli	59	57,80±7,53	59,20±13,55		
	Toplam	192	57,45±10,43	57,34±11,34		

SKK: santral kornea kalınlığı; K₁: düz keratometri; K₂: dik keratometri; K_{ort}: (K₁+ K₂)/2; n: örneklem sayısı

*Verilerin analizinde tekrarlayan ölçümler için iki yönlü ANOVA testi kullanılmıştır. İlk analiz sonuçları zamansal değişimi ikinci analiz sonuçları ise grupların zamansal değişimini incelemektedir

Lens kullanan gözlerdeki K1, K2, Kort, SKK ve Kmax değişkenleri için hem zamansal hem de kullanılan kontakt lens çeşidi gruplarına göre analiz yapılmıştır. Herhangi bir parametre için istatistiksel fark belirlenmemiştir ($p>0,05$; Tablo 4.4).

Tablo 4.4: Lens kullanan keratokonus hastalarının lens çeşidine göre topografik verileri

Değişken		n	Bazal	Takip sonrası	İstatistiksel analiz*	
					Zaman	Zaman*Lens çeşidi
K₂	Skleral	11	53,63±8,51	53,84±9,41	p=0,360 F=0,851	p=0,339 F=1,145
	Hibrit	15	51,27±5,30	50,97±4,70		
	Sert	21	50,89±3,63	50,96±3,64		
	Yumuşak	11	47,51±1,28	48,19±1,63		
	Toplam	58	50,86±5,31	50,98±5,40		
K₁	Skleral	11	48,16±6,40	48,57±6,64	p=0,335 F=0,947	p=0,214 F=1,544
	Hibrit	15	46,55±4,44	46,15±3,43		
	Sert	21	46,78±3,11	46,87±3,29		
	Yumuşak	11	44,49±1,22	45,03±2,07		
	Toplam	58	46,55±4,13	46,66±4,06		
K_{ort}	Skleral	11	50,71±7,21	51,02±7,78	p=0,329 F=0,970	p=0,227 F=1,494
	Hibrit	15	48,79±4,79	48,43±3,96		
	Sert	21	48,73±3,23	48,81±3,29		
	Yumuşak	11	45,94±1,09	46,55±1,76		
	Toplam	58	48,59±4,57	48,70±4,56		
SKK	Skleral	11	411,0±74,1	405,8±81,0	p=0,598 F=0,281	p=0,651 F=0,550
	Hibrit	15	460,5±47,8	463,7±42,7		
	Sert	21	423,1±58,6	422,2±64,6		
	Yumuşak	11	499,7±42,9	497,8±46,1		
	Toplam	58	445,0±64,0	444,2±67,5		
Korneal Apeks Kurvatürü (K_{max})	Skleral	11	62,26±12,41	64,73±11,88	p=0,251 F=1,347	p=0,530 F=0,745
	Hibrit	15	58,15±6,50	62,32±23,11		
	Sert	21	56,55±4,24	55,84±4,16		
	Yumuşak	11	53,71±2,70	54,17±3,04		
	Toplam	58	57,51±7,25	58,89±13,46		

SKK: santral kornea kalınlığı; K₁: düz keratometri; K₂: dik keratometri; K_{ort}: (K₁+ K₂)/2; n: örneklem sayısı *Verilerin analizinde tekrarlayan ölçümler için iki yönlü ANOVA testi kullanılmıştır. İlk analiz sonuçları zamansal değişimi ikinci analiz sonuçları ise grupların zamansal değişimini incelemektedir

Hastaların keratokonus tanısı almış gözlerinin lens kullanımına göre progresyon durumunun kıyası yapılmıştır. Yapılan analiz sonucunda gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,019$; Tablo 4.5). Lens kullanmayan gözlerin %60,6 ile 80 tanesinde progresyon görülürken lens kullanan gözlerin %42,4 oran ile 25 tanesinde progresyon gelişmiştir. Lens kullanılmayan gözlerdeki progresyon gelişme yüzdesi istatistiksel anlamlı olarak daha yüksektir.

Tablo 4.5: Hastaların lens kullanımlarına göre progresyon gelişimi

Göz grubu	Progresyon		Toplam	İstatistiksel analiz*
	Var	Yok		
Lenssiz	80 (%60,6)	52 (%39,4)	132	p=0,019 $\chi^2=5,476$
Lensli	25 (%42,4)	34 (%57,6)	59	
Toplam	105	86	191	

* İki nitel değişkenin birbiriyle ilişkisinin incelenmesinde beklenen değer düzeylerine göre “Fisher-Exact”, “süreklilik düzeltmesi” veya “Pearson- χ^2 ” çapraz tabloları kullanılmıştır.

Hastaların keratokonus tanısı almış gözlerinin 30 yaş değerine göre altı ve üstü olarak ayrılan iki grubunda progresyon gelişimi kıyaslandığında istatistiksel fark belirlenmiştir ($p=0,009$; Tablo 4.6). 30 yaş altı hastalara ait gözlerin %61,2 oran ile 79 tanesinde progresyon görülürken 30 yaş üstü hastalar ait gözlerin %41,9 oran ile 26 tanesinde progresyon gelişmiştir. 30 yaş altı hastalara ait gözlerdeki keratokonus progresyonu gelişme yüzdesi istatistiksel anlamlı olarak daha yüksektir.

Tablo 4.6: Hastaların yaş gruplarına göre progresyon gelişimi

Yaş grubu	Progresyon		Toplam	İstatistiksel analiz*
	Var	Yok		
30 yaş ve altı	79 (%61,2)	50 (%38,8)	129	p=0,009 $\chi^2=6,305$
30 yaş üstü	26 (%41,9)	36 (%58,1)	62	
Toplam	105	86	191	

* İki nitel değişkenin birbiriyle ilişkisinin incelenmesinde beklenen değer düzeylerine göre “Fisher-Exact”, “süreklilik düzeltmesi” veya “Pearson- χ^2 ” çapraz tabloları kullanılmıştır.

Hastaların keratokonus tanısı almış gözlerinin cinsiyete göre progresyon gelişimi kıyaslandığında istatistiksel fark belirlenmemiştir ($p>0,05$; Tablo 4.7). Erkek cinsiyetteki hastaların gözlerinde %61,1 oran ile 66 tanesinde progresyon geliştiği, kadın cinsiyetteki hastaların gözlerinde %47,0 oran ile 39 tanesinde progresyon geliştiği belirlenmiştir ve bu fark anlamlı bulunmamıştır.

Tablo 4.7: Hastaların cinsiyetlerine göre progresyon gelişimi

Cinsiyet	Progresyon		Toplam	İstatistiksel analiz*
	Var	Yok		
Kadın	39 (%47,0)	44 (%53,0)	83	p=0,052 $\chi^2=3,782$
Erkek	66 (%61,1)	42 (%38,9)	104	
Toplam	105	86	191	

* İki nitel değişkenin birbiriyle ilişkisinin incelenmesinde beklenen değer düzeylerine göre “Fisher-Exact”, “süreklilik düzeltmesi” veya “Pearson- χ^2 ” çapraz tabloları kullanılmıştır.

Hastaların keratokonus tanısı almış gözlerinin kullanılan lens çeşidine göre progresyon gelişimi kıyaslandığında istatistiksel fark belirlenmemiştir ($p>0,05$; Tablo 4.8). Fakat lens çeşidi gruplarının progresyon geliştirme yüzdeleri ayrıntılı incelendiğinde progresyon gelişimi oranın gelişmeme oranından yüksek olduğu tek grubun skleral kontakt lens grubu olduğu görülmektedir.

Tablo 4.8: Hastaların lens çeşidine göre progresyon gelişimi

Lens çeşidi	Progresyon		Toplam	İstatistiksel analiz*
	Var	Yok		
Skleral	7 (%63,6)	4 (%36,4)	11	p=0,289 $\chi^2=3,754$
Hibrit	4 (%26,7)	11 (%73,3)	15	
Sert	8 (%38,1)	13 (%61,9)	21	
Yumuşak	5 (%45,5)	6 (%54,5)	11	
Toplam	24	34	191	

* İki nitel değişkenin birbiriyle ilişkisinin incelenmesinde beklenen değer düzeylerine göre “Fisher-Exact”, “süreklilik düzeltmesi” veya “Pearson- χ^2 ” çapraz tabloları kullanılmıştır.

Lens kullanılan gözlerin keratokonus evrelerinin bazal durumu lens çeşidine göre analiz edilmiştir. Analiz sonucunda istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,02$; Tablo 4.9). Evre 1 keratokonus olan gözlerden lens çeşidi sert olanlar lens çeşidi yumuşak olanlardan daha azdır, bu sebeple harf gösteriminde sadece bu hücre b ile işaretlenmiştir. Benzer şekilde evre 3 keratokonus tanısı olan gözlerden lens çeşidi hibrit olanlar lens çeşidi sert olanlara göre daha azdır.

Tablo 4.9: Hastaların bazal keratokonus evrelerine göre kullanılan lens çeşidi bulguları

Bazal evre	Lens grubu				Toplam	İstatistiksel analiz*
	Skleral	Hibrit	Sert	Yumuşak		
Evre 1	1 a, b	3 a, b	1 b	5 a	10	p=0,020 $\chi^2=19,734$
Evre 2	4 a	11 a	11 a	5 a	31	
Evre 3	4 a, b	0 b	8 a	1 a, b	13	
Evre 4	2 a	1 a	1 a	0 a	4	
Toplam	11	15	21	11	58	

*2'den fazla grup içeren nitel verilerin kıyası için istatistik programının düzeltilmiş p değeri ile kolon kıyası yapma özelliği kullanılmıştır. a ve b, bulunduğu hücreler için benzerlik göstermektedir.

Keratokonus tanılı gözlerin topografik veriler ile evrelemedeki değişimler gösterilmiştir. Takip süresinde gözlerin %84,3'ünde evre değişim göstermezken %9,6'sında artmış ve %6,1'inde azalmıştır. Evre değişim azalma yönünde olan gözlerin evre kriterlerinde yer alan cut off değerlerine oldukça yakın olduğu görülmüştür (Tablo 4.10).

Tablo 4.10: Hastaların takip sürecindeki keratokonus evrelerinin değişimi

Değişken	Keratokonus evresi			
	Evre 1	Evre 2	Evre 3	Evre 4
Bazal	30 (%15,4)	129 (%66,2)	23 (%11,8)	13 (%6,7)
Takip sonrası	28 (%14,6)	124 (%64,6)	29 (%15,1)	11 (%5,7)
Evre değişimi	Değişme yok	166 (%84,3)		
	Arttı	19 (%9,6)		
	Azaldı	12 (%6,1)		

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda keratokonus hastalığının progresyonunda etkisi olduğu düşünülen yaş, cinsiyet gibi bilinen faktörlerin yanısıra literatürde daha az çalışılmış olan kontakt lens kullanımının ve şayet lens kullanımı söz konusuysa kullanılan lens tipinin progresyona olan etkisi gözden geçirilmek istenmiştir.

Günümüzde keratokonus, korneanın ilerleyici incilmesi ve dikleşmesiyle sonuçlanan, düzensiz astigmatizmaya ve görme keskinliğinde azalmaya yol açan bilateral ve asimetrik bir oküler hastalık olarak kabul edilmektedir (1). Bilateral bir hastalık olmasına rağmen, bir göz tipik olarak diğerinden daha ciddi şekilde etkilenir (6). Keratokonus tüm etnik kökenleri ve her iki cinsiyeti de etkiler. En yüksek prevalans ve insidans oranları tipik olarak 20 ila 30 yaşındakilerde görülmektedir (8). Çalışmamıza 113 hasta (Bulgular, Tablo 4.1) dahil edilmiş olup bunlar yaşa göre sınıflandırıldıklarında en yüksek olarak görüldüğü yaş grubu 59 hasta sayısı (%52,2) ile 21-30 yaş aralığındadır. 113 hastanın 64'ü (%56,6) erkek, 49'u (%43,4) kadındır. Keratokonusla ilgili birçok çalışmada cinsiyet baskınlığı bildirilmemekle birlikte, son raporlarda erkek hastalar arasında daha yüksek bir yaygınlık bildirilmektedir (87). 113 hastanın 84'ünde (%74,3) hastalık bilateral olarak tespit edilmiştir.

Joon Seo Hwang ve arkadaşları (88), yaptıkları bir çalışmada keratokonuslu hastalarda sert (rijid gaz geçirgen-RGP) kontakt lenslerin topografik parametreler üzerine olan etkilerini analiz etmişlerdir. Çalışmalarında 77 RGP kontakt lens kullanan keratokonuslu gözü ve 30 kontakt lens kullanmayan keratokonuslu gözü retrospektif olarak incelemişlerdir. Çalışmaya dahil ettikleri keratokonus hastalarının evrelerini hafif (santral K < 45 D), orta (santral K 45 ila 52 arasında) ve ileri (santral K > 52 D) evre olarak sınıflandırmışlardır. Ortalama takip süreleri her iki grup için 22.6 ay ile 20.5 ay olup, topografik ölçüm kıyaslamalarını Orbscan IIz korneal topografi cihazını kullanarak ve lens kullanmaya başlamadan alınan ilk vizitteki ve takibin son vizitindeki ölçümler arasında yapmışlardır. Karşılaştırmayı topografi cihazından elde edilen Sim Kmax, Sim Kmin, apikal güç (kon apexinin gücü), ön ve arka elevasyon, en ince korneal kalınlık ve santral 3mm alandaki irregülarite indeksi (IR) parametreleri üzerinden lens kullanan ve kullanmayan grup arasında

yapmışlardır. İleri evre keratokonusu olup kontakt lens kullanan grupta, Sim Kmax, Sim Kmin, apikal güç, astigmatik indeks ve ön elevasyonun takip süresi boyunca anlamlı olarak azaldığını gözlemlemişlerdir. Bu grupta en ince korneal kalınlığın ve irregülerite indeksinin azaldığını; arka elevasyonun ise arttığını gözlemlemişler ancak bunun istatistiksel olarak anlamlılık taşımadığını belirtmişlerdir. Hafif ila orta seviye keratokonusu olup kontakt lens kullanan grupta, arka elevasyondaki artış haricinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görmemişlerdir. Kontrol grubunda, iki parametrede (apikal güç ve IR) istatistiksel olarak anlamlı artış görülmüştür. Kontakt lens takmanın kendisi, takma yönteminden bağımsız olarak keratokonusun ilerlemesine neden olabilir. Kontakt lens yerleşimi koni için yetersizse, kornea eğriliğinde ilerleyici bir artış gelişebilir (89). Bu çalışmada lens takan ileri keratokonuslu gözlerde Sim Kmax, Sim Kmin, astigmatik indeks, apikal güç ve ön elevasyonun önemli ölçüde azaldığı; lens kullanan grupta IR'nin değişmediği, aksine kontrol grubunda IR'nin önemli ölçüde arttığı görülmüştür. Korneal kalınlık açısından ise kontakt lens kullanan grupta korneal kalınlıkta azalma görülmüş ancak bunun istatistiksel olarak anlamlı fark yaratmadığı tespit edilmiştir. Sonuç olarak bu çalışmada RGP kontakt lens uygulamasının keratokonus ilerlemesine katkıda bulunmasının muhtemel olmadığı kanısına varılmıştır. Bizim çalışmamızda kontakt lens kullanan gözlerde, lens tipine göre topografik verilerde (K1, K2, Kort, SKK ve korneal apeks kurvatürü) 1 yıl içerisinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik izlenmemiştir (Bulgular-Tablo 4.4).

Ülkemizden Murat Kasıkcı ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada (90), keratokonus hastalarında kontakt lens kullanımına bağlı topografik indekslerin değişimini Pentacam Scheimpflug görüntüleme ile ölçerek göstermişlerdir. Bu çalışmada iki grup oluşturulmuş; ilk gruba (grup 1) 30 hasta (60 göz) dahil edilmiş ve bu gruptaki 10 hasta sert (RGP) KL, 10 hasta hibrit KL (HKL) ve 10 hasta skleral KL (SKL) kullanmaktaymış. İkinci grup (kontrol grubu – grup 2) kontakt lens kullanmayan 30 keratokonus hastası (60 göz) seçilmiş. Topografiden elde ettikleri Km ön, Km arka, Kmax, Korneal kalınlık (santral, apex ve en ince), korneal hacim, ön kamara hacmi ve ön kamara derinliği parametrelerini başlangıç ve 12. ayda hem lens kullanan-kullanmayan hem de lens kullanan grup içinde lens tipleri arasında kıyaslamışlardır. Lens kullanan grup ile kullanmayan grup arasında yaş açısından

istatistiksel anlamlı fark yokmuş. Kmax açısından KL kullananlar, KL kullanmayanlarla karşılaştırıldıklarında daha düşük ancak istatistiksel olarak anlamlı değişiklik izlenmiş ki bu durum yazarlar tarafından KL kullanımının lens tipinden bağımsız olarak KL'in korneanın fizyolojik protrüzyonunu önleyici etkisi ile ilişkilendirilmiş. Ön segment parametreleri açısından (ön ve arka Km) KL kullanıcılarında, KL kullanmayanlara göre daha küçük ama istatistiksel olarak anlamlı olmayan azalma görülmüş. Ön kamara derinliği, ön kamara hacmi ve korneal hacim açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiş; ancak kontakt lens kullanmayanlarda bu parametrelerde daha büyük değişiklikler gelişmiş. Korneal kalınlık parametreleri açısından iki grup açısından anlamlı istatistiksel fark görülmemiş ancak kontakt lens kullanmayan grupta korneal kalınlık değerleri daha fazla incelmeye lehine değişmiş. Bu topografik indeksler yalnızca kontakt lens grubu içinde, yani kontakt lens tiplerine göre de kıyaslanmış; sert (RGP) KL kullanımının santral kornea kalınlığı (SKK), en ince korneal kalınlık ve ön kamara derinliği parametrelerindeki değişimle istatistiksel olarak anlamlı derecede ilişkili olduğu görülmüş. Diğer terapötik KL türleri ile karşılaştırıldığında RGP KL kullananlarda pakimetride daha fazla incelmeye görülmüş; bunun da RGP KL kullanımına bağlı korneal abrazyonla ilişkili olabileceği belirtilmiş. En ince korneal kalınlıktaki değişim skleral KL grubunda diğer gruplara göre daha stabilmiş. Ayrıca skleral KL kullananlarda Kmax, apeks pakimetrisi ve ön kamara hacminde de istatistiksel olarak anlamlı değişiklikler görülmüş. Buna karşın hibrit KL kullananlarda Kmax, apeks pakimetrisi ve en ince korneal kalınlık parametreleri istatistiksel olarak anlamlı derecede daha stabilmiş. Bu çalışmada bulunan sonuçlar, doğası ne olursa olsun KL kullanımını, önleyici etkileri ile doğrudan bağlantılı olabilecek kornea topografik indekslerindeki nispeten küçük değişikliklerle ilişkilendirmiş. Bizim çalışmamızda, bu çalışmadan farklı olarak Kmax değerlerindeki artış lens kullanan grupta, kullanmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Yine Kasıkcı ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmada korneal kalınlık parametrelerinde KL kullanan gruba kullanmayan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmamasına rağmen KL kullanmayan grupta korneal kalınlıktaki değişim daha fazla incelmeye lehine olarak görülmüş. Yazarlar tarafından KL kullanan gruptaki korneal kalınlık değişiklikleri, KL ile ilişkili inflamasyona veya KL kullanımına bağlı gözyaşlarındaki

proinflamatuvar sitokinlerin miktarındaki artışla ilişkilendirilmiş (91). Bizim çalışmamızda korneal kalınlık parametrelerinden santral kornea kalınlığına bakılmış olup zamana göre lens kullanmayan grupta kullanan gruba göre SKK'da istatistiksel olarak anlamlı azalma görülmüştür (lens kullanmayan grupta 460'tan 446'ya ve lens kullanan grupta 443'ten 442'ye). Çalışmamızda da KL tiplerine göre zamana bağlı parametrelerdeki değişime bakılmış (Kasıkcı ve arkadaşlarının çalışmasına ek olarak yumuşak keratokonus lensleri de çalışmaya dahil edilmiştir) ve KL tipleri arasında parametrelerdeki değişimde istatistiksel anlamlı bir fark görülmemiştir; bunun sebebi KL kullanımı kendi içinde KL tiplerine göre ayrıldığında grup başına düşen hasta sayısının azalması kaynaklı olabilir. Yine bizim çalışmamızda çalışmada belirlediğimiz progresyon kriterlerine göre lens kullanmayan ve kullanan grup arasında zamana göre progresyon gelişimi analiz edilmiş olup lens kullanmayan grupta lens kullananlara göre progresyonun istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla olduğu görülmüştür. Progresyon gelişiminde KL tiplerine göre farklılık açısından da bakılmış olup, KL tipleri arasında progresyon gelişimi açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

Satoko Araki ve arkadaşları bir çalışmada (92), keratokonuslu hastalarda uzun dönem sert (RGP) KL kullanımının korneal değişim üzerindeki etkilerini incelemişlerdir. Çalışmayı retrospektif dizaynda tasarlamış olup, hafif ve orta şiddette keratokonus hastalarını (bunu Amsler-Krumeich sınıflamasının evre 1 ve evre 2'si ile uyumlu keratometri değerlerine göre belirlemişler) KL kullanan ve kullanmayan olarak gruplamışlar, en az 3 yıllık takibi ve her vizitte Scheimpflug görüntüleme (Pentacam ile) yaptıkları keratokonus hastalarını bu çalışmaya dahil etmişlerdir. 3.0 mm'lik optik zonda elde ettikleri ön ve arka eğrilik yarıçaplarını (ARC ve PRC), en ince korneal kalınlığı (Tmin) ve en yüksek keratometri değerlerini (Kmax) her iki grup arasında kıyaslamışlardır. Yukarıda belirtilen dahil edilme kriterlerine göre KL kullanan grubuna 22 hasta (31 göz) ve KL kullanmayan gruba 15 hasta (20 göz) dahil edilmiş. Ortalama takip süreleri KL kullanan ve kullanmayan gruplar için sırasıyla 75 ve 63 ay imiş. Karşılaştırılan parametreler açısından Kmax harici diğer parametrelerde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiş. KL kullanan grupta, Tmin'deki azalma haricinde diğer parametreler açısından istatistiksel anlamlı fark izlenmemiş. KL kullanmayan grupta ise ARC ve

PRC’de son vizitte istatiksels olarak anlamlı bir artış görölmüş. Romero- Jiménez ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada (93), 14 günlük kısa dönem RGP KL kullanımının sonucunda gelişen ön korneal değışiklikleri incelemişler; bunun sonucunda kısa dönem RGP KL kullanımının ön korneayı düzelttiğini ve korneanın en ince noktasında korneal kalınlıkta artışa sebebiyet verdiğini görmüşlerdir. Bu bulgularla uyumlu olarak, Jinabhai ve arkadaşları uzun süre RGP KL kullanan keratokonuslu hastalarda RGP KL kullanımına 7 gün ara verildikten sonra korneanın en ince noktasında azalma olduğunu bildirmiştir (94). Buna karşılık Ahn ve ark., 2 yıldan uzun süre RGP-KL kullanan hastalar ile kullanmayanlar arasında keratokonus progresyon insidansının anlamlı bir şekilde farklı olmadığını bildirmiştir (95). Sonuç olarak bugüne kadarki mevcut sonuçlar ile, keratokonuslu hastalarda RGP KL kullanımının kornea üzerindeki etkileri üzerine fikir birliği sağlamada yetersiz kalınmıştır. Keratokonusun ciddiyeti, ırk, RGP-KL tipi (malzeme, tasarım ve parametreler), KL uyumu ve ölçüm cihazındaki farklılıklar bu tür varyasyonları kısmen açıklayabilir.

Kaho Akiyama ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada (96), retrospektif olarak keratokonuslu ve RGP KL kullanan 31 hastanın 31 gözünde, 1 ay içerisinde KL kullanımına bağlı keratometrik indekslerin ve korneal kalınlığın ön segment OKT’de nasıl değıştiğini incelemişlerdir. Çalışmada Kmax, Kort, Kdik, santral korneal kalınlık, en ince korneal kalınlık parametreleri kıyaslamaya alınmıştır. Kort ve Kdik için ilave olarak bu değerlerin ön ve arka korneal yüzeylerde ayrı ayrı olarak nasıl değıştiklerine bakılmıştır. Ortalama ve maksimum keratometri değerlerinin 1 aylık RGP KL kullanımından sonra istatiksels olarak anlamlı derecede azaldığını ve ön korneal yüzeyin sferik komponentinin de istatiksels olarak azaldığını gözlemlemişlerdir. Keratometrik değışikliklerin şiddetli keratokonuslarda orta şiddetteki keratokonuslulara göre daha büyük olduğu görölmüştür. Santral ve en ince korneal kalınlık ölçümleriyle arka korneal yüzey parametrelerinde ise anlamlı değışiklik görölmemiştir.

Keratokonusun patogenezinin, kronik inflamatuvar olayları ve keratokonuslu hastalarda KL'lere karşı artan inflamatuvar yanıtı içerdiği düşünülmektedir (91,97). Yukarıda da bahsedildiği üzere, daha önce yapılan bir çalışmada, RGP KL kullanımıyla birlikte görölen korneanın en ince noktasındaki kalınlık artışının KL

kullanımına bağı mekanik irritasyon sonucu oluşan inflamasyonla ilişkili olabileceği söylenmiştir (93,94). Aksine, korneadaki epitelyal ve stromal incelmanın, KL aşınmasının kronik yan etkilerine atfedilebileceği bilinmektedir (98). KL ile indüklenen stromal incelme, KL ile indüklenen mekanik etki nedeniyle inflamatuvar mediatörlerin aşırı ekspresyonu ve bunun sonucunda salınmasının neden olduğu keratosit kaybı veya yeniden dağılımı ile ilişkili olabilecek bir fenomen olarak düşünülmektedir (99,100).

Keratokonusta RGP lens kullanımına yönelik üç yaklaşım tanımlanmıştır: apikal dokunmalı, üç noktadan dokunmalı ve apikal boşluklu. Apikal dokunmalı oturuşta, lens kornea apeksine dayanır. Üç noktadan dokunmalı oturmada, lens kornea apeksine hafifçe dokunur ve korneanın orta periferik alanına dayanır. Apikal boşluklu oturmada, lens korneanın orta-çevresel alanında durur ve kornea apeksine değmez. Lensin kornea apeksine temas etmesi, korneada düzleşmeye neden olması ve düzensiz astigmatizmayı iyileştirmesi nedeniyle apikal dokunmalı oturma ve üç noktadan dokunmalı oturma keratokonusta tercih edilir; aksine, apikal boşluklu oturma şekli korneal dikleşmeye neden olur (101). Romero-Jiménez ve ark., 14 gün boyunca bir RGP lens takmanın ön korneayı düzleştirdiğini ve apikal dokunmatik oturuşun, üç noktalı dokunmatik oturuşa göre daha fazla kornea düzleşmesine neden olduğunu bildirmiştir (93). Bizim çalışmamızda ise ilgili verilerin olmaması nedeniyle KL yerleştirme yaklaşımlarının etkisini değerlendiremedik. Bir RGP lensin kornea uyumuna yönelik farklı yaklaşımların kornea topografisi üzerinde farklı etkileri olabilir; RGP lens tiplerinin ve uygulama yaklaşımlarının hasta sonuçları üzerindeki etkisini aydınlatmak için gelecekteki prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Nienke Soeters ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada (82), keratokonusta hastalarında skleral lenslerin korneal kurvatüre ve pakimetriye olan etkisini incelemişlerdir. 14 hastanın 20 gözüne Scheimpflug görüntüleme (Pentacam) ile skleral lensin çıkarılmasından hemen sonra ve 1 hafta sonra Kdik, Kdüz, Kmax ve pakimetri değerlerine bakılmış. Tüm kurvatür parametrelerinin lensin çıkarılmasından hemen sonra, çıkarılmasının üzerinden 1 hafta geçtiğinde alınan ölçümlere göre daha düz olduğu görülmüş. Ortalama Kdik değeri 0,7 D, ortalama Kdüz değeri 0,5 D ve ortalama Kmax değeri 1,1 D daha düşük olarak görülmüş. Ayrıca lensin çıkarılmasından hemen sonra ölçülen pakimetri değeri, lensin

çıkarılmasının üzerinden 1 hafta geçtikten sonra alınan değerden +2,5% kadar fazlamış. Sonuç olarak bu çalışmanın yazarları keratokonus hastalarında kullanılan skleral lensler korneaya mekanik olarak değmese bile, korneal kurvatürü ve pakimetriyi etkiledikleri sonucuna varmışlardır. Topografik değişiklikler, skleral lensin arkasındaki sıvı basıncı veya skleral lens takılmasını takiben gelişen hipoksiye bağlı kornea ödemlenmesi ile indüklenebilir. Hipoksi kaynaklı kornea ödemlenmesinin yanı sıra, skleral lens kullanımı sırasında artan pakimetri için başka bir hipotez, göz kırpması sırasında göz kapağının yüzey epiteline temas etmemesinden dolayı silme etkisinin görülmemesidir; normalde göz kapağının kornea epiteline teması ile birlikte kornea epitel kalınlığının azaldığı düşünülmektedir. Yazarlar, gerçekleşen bu değişikliklerin ne kadar sürdüğünün ise halen bilinmediğini belirtmişlerdir.

Zuguo Liu ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada (98), uzun dönem (>5 yıl) kontakt lens kullanımının kornea üzerindeki etkisini normal sağlıklı kişilerde incelemişlerdir. Bunun için kontakt lens kullanmayan 20 hastanın 40 gözünü ve kontakt lens kullanan 35 hastanın 64 gözünü çalışmaya dahil etmişlerdir. Bu iki grubu total korneal kalınlık, kurvatür, yüzey düzenlilik indeksi (SRI), yüzey asimetri indeksi (SAI) parametreleri açısından kıyaslamışlardır. Kontakt lens kullanan grupta korneal kalınlığı hem santralde hem de periferde, kontakt lens kullanmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede (30 ila 50 mikron) azalmış olarak bulunmuşlardır. Yine Kmax ve Kmin değerleri kontakt lens kullanan grupta kullanmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha dik olarak bulunmuştur. İki grup arasında korneal astigmatizm açısından ise anlamlı fark bulunmamıştır. Yine SRI ve SAI değerleri kontakt lens kullanan grupta kullanmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha büyük bulunmuştur. Sonuç olarak uzun dönem kontakt lens kullanımının korneal kalınlığı azalttığı ve korneal kurvatürle yüzey irregülaritesini arttırdığı sonucuna varmışlardır. Yukarıda da bahsedildiği gibi bazı çalışmalarda kısa süreli kontakt lens kullanımına bağlı korneal kalınlıkta artış bildirilmesine rağmen bu çalışmada kontakt lens kullanımının uzun dönem (>5yıl) etkisine bakılmış ve korneal kalınlıkta azalma olduğu görülmüştür. Bunun sebebi korneal stromanın kronik ödemi ve korneal stroma kompozisyonunda gelişen biyokimyasal değişiklikler olabilir (102–104). Bunlara ilave olarak korneal

incelmeye sebep olabilecek olan faktörlerden biri artmış gözyaşı ozmolaritesi olabilir. Kontakt lens kullananlarda gözyaşı ozmolaritesinin artmış olduğu bildirilmiştir (105–107), artmış gözyaşı ozmolaritesine uzamış maruziyet yaygın korneal incelmeye sebebiyet verebilmektedir (108). Korneal incelmenin bir başka sebebi kontakt lens kullananlarda epitel hücrelerinde ve keratositlerde artmış apoptoz olabilir. Travmatize olan korneal epitel hücrelerinden salgılanan IL-1 (interlökin-1) bu keratosit apoptozunun sebeplerinden biri olabilir (109–111). Kontakt lens kullanımına bağlı mikrotravma ve hipoksi, IL-1 artışına neden olabilir (98). Yine bu çalışmada korneal kurvatürde artış olduğu görülmüştür. Yazarlar bunu, kontakt lens kullanımına bağlı korneal incelmenin hafif ektaziye yol açmış olabileceğini ve sonucunda korneal kurvatürde artış görüldüğü şeklinde yorumlamışlardır. Kontakt lens kullanımına bağlı keratokonus gelişebileceğini bildiren çalışmalar mevcuttur (29,112,113). Yine ülkemizden Barış Yeniad ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada (114), herhangi oküler hastalığı olmayan ilk kez kontakt lens (yumuşak ve sert KL) kullanan 45 hastanın 84 gözünde 1., 6. Ve 12. aylarda KL kullanımının kornea kurvatürü ve korneal kalınlık üzerine etkisini incelemişlerdir. Bu çalışmada yumuşak ve sert KL kullanımının ilk aylarda korneal kalınlık artışına ve korneal kurvatürde düzleşmeye sebep olduğu, ilerleyen zamanlarda ise korneal incelmeye ve korneal dikleşmeye neden olduğu görülmüştür.

Hastalara verilen lens tipinin belirlenmesinde lensin hastalığın evresine göre uygunluğunun dışında lensin maliyeti, hasta konforu gibi değişkenler de etkili olmakla birlikte skleral ve sert lensler hastalığın ileri evrelerinde öncelikli tercih iken yumuşak lensler erken evrelerde tercih edilmektedir. Bu durum yumuşak lenslerin hastalığın erken evresinde görme keskinliği düzeyini arttırmada başarılı iken ileri evrelerde artmış korneal yüzey düzensizliğine bağlı ortaya çıkan astigmatizmayı düzeltmede yetersiz kalması ve buna karşın skleral ve sert kontakt lenslerin vault etkisi ile (lens arka yüzeyi ile kornea ön yüzeyi arasında gözyaşı hapsi) ileri düzey astigmatizmaları bile başarılı olarak düzeltmelerinden kaynaklamaktadır. Ülkemizden yapılan bir çalışmada Özge Saraç ve arkadaşları keratokonus hastalarında reçete edilen kontakt lens tipine göre topografik ve klinik bulguları kıyaslamışlar (115); yumuşak torik ve hibrit kontakt lenslerin hafif keratokonuslarda, RGP KL ve mini-skleral kontakt lenslerin ise orta ve ileri düzey keratokonuslarda

daha sık reçete edildiklerini gözlemlemişlerdir. Çalışmamızda lens kullanılan gözlerin keratokonus evrelerinin bazal durumu lens çeşidine göre analiz edilmiştir. Analiz sonucunda istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,02$; Tablo 4.9). Evre 1 keratokonus olan gözlerden lens çeşidi sert olanlar lens çeşidi yumuşak olanlardan daha azdır, bu sebeple harf gösteriminde sadece bu hücre b ile işaretlenmiştir. Benzer şekilde evre 3 keratokonus tanısı olan gözlerden lens çeşidi hibrit olanlar lens çeşidi sert olanlara göre daha azdır. Tablo 4.9'da gösterildiği üzere, çalışmamızda da verilen kontakt lens tipleri, hastalığın evresi ile uyum içindedir.

Keratokonus klasik olarak ergenlik döneminde başlar ve genellikle yaşamın üçüncü ila dördüncü dekadına kadar ilerler (7). Alex Ferdi ve arkadaşları, yaptıkları bir meta-analizde (116), keratokonusun doğal progresyonunu incelemişler, buna göre daha genç yaşta progresyon riskinin çok daha yüksek olduğu sonucuna ulaşmışlardır. Keratokonus hastalığında, hastalığın patogenezi günümüzde hala daha net olarak anlaşılmamış olmakla birlikte, yaşla birlikte maruz kalınan UV ışınların neden olduğu non-enzimatik çapraz bağlanmadan dolayı hastalığın ilerleyen yaşlarda progresyonunun azaldığı düşünülmektedir (117). Yine deneysel ex vivo çalışmalar, kornea kollajen fibril özelliklerinde yaşla birlikte korneanın sertliğinde bir artışa katkıda bulunabilecek yaşa bağlı bir değişiklik olduğunu göstermiştir (118). Bizim çalışmamızda da hastaların keratokonus tanısı almış gözlerinin 30 yaş değerine göre altı ve üstü olarak ayrılan iki grubunda progresyon gelişimi kıyaslandığında istatistiksel fark belirlenmiştir ($p=0,009$; Tablo 4.6). 30 yaş altı hastalara ait gözlerin %61,2 oran ile 79 tanesinde progresyon görülürken 30 yaş üstü hastalar ait gözlerin %41,9 oran ile 26 tanesinde progresyon gelişmiştir. 30 yaş altı hastalara ait gözlerdeki keratokonus progresyonu gelişme yüzdesi istatistiksel anlamlı olarak daha yüksektir.

Cinsiyete bağlı farklılıkların da kornea dokusu yapılarındaki değişikliklerde rol oynadığına inanılmaktadır. Cinsiyete bağlı bu farklılıkların nedenleri tam olarak anlaşılmasa da, olası bir neden olarak kadın ve erkeklerde cinsiyet hormonlarındaki farklılıklar öne sürülmüştür. Goto ve arkadaşları (119), yaşlanmanın astigmatizm kalıplarındaki değişiklikleri normal gözlü erkeklerde ve kadınlarda farklı şekilde etkilediğini bildirmiş ve seks hormonları seviyelerindeki azalmanın, yaşlanmada kornea yapısındaki cinsiyete bağlı değişikliklerde rol oynayabileceği sonucuna

varmıştır. Aylin Ertan ve Orkun Müftüoğlu'nun yaptıkları bir çalışmada (120), keratokonusun klinik bulgularını yaşa ve cinsiyete göre kıyaslayarak incelemişler; buna göre çalışmaya aldıkları hastaların çoğunluğu erkek iken (%62), iki cinsiyet arasında Kort, sferik refraksiyon, silindirik refraksiyon ve SKK açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiş. Yeni Zelanda'da yapılan bir çalışmada (121), erkekler daha erken keratokonus başlangıcına sahipmiş ve daha hızlı bir hastalık seyri yaşamışlar. Lim ve Vogt tarafından bildirilen 130 hastanın kabaca %60'ı erkekmiş (122). Öte yandan Nienke Soeters ve arkadaşları (123), 2 olguda hamilelik sonrası keratokonus gelişimi bildirmişlerdir. Yine Kamil Bilgihan ve arkadaşları (124), 4 keratokonuslu hastanın 7 gözünde hamilelik ile birlikte progresyon geliştiğini göstermişlerdir. Son araştırmalar, östrojen seviyelerindeki değişikliklerin kornea ektazisinde rol oynayabileceğini öne sürmektedir. Östrojen reseptörleri korneada tanımlanmıştır (125) ve deneysel bir çalışmada östrojenin kornea üzerindeki sertliği önemli ölçüde azaltan etkisi gösterilmiştir, bu da yüksek östrojen durumlarının - gebelik gibi - biyomekanik olarak zayıf korneaları ektazi gelişimine veya ilerlemesine yatkın hale getirebileceğini düşündürmektedir (126). Hamilelikte kilit rol oynayan önemli bir diğer hormon da Relaxin'dir. Relaxinin en bilinen biyolojik etkisi, kollajenin parçalanmasını uyarma yeteneğidir. Relaxin, kollajen parçalayıcı enzimlerin ve MMP'lerin sentezini artırır ve TIMP'lerin sentezini azaltır (127). Bu nedenle, gevşetici MMP'ler ve TIMP'ler aracılığıyla gebelik sırasında keratokonusun ilerlemesinde de rol oynayabilir. Barbara fink ve arkadaşları (128) ise keratokonus hastalarını erkek, hormon aktif kadın ve hormon inaktif kadın olmak üzere üç gruba ayırmışlar ve cinsiyet ve hormon durumunun keratokonusun şiddeti ve progresyonu ile olan ilişkisine bakmışlar; buna göre bu üç grup arasında progresyon açısından fark bulamamışlardır. Bizim çalışmamızda ise çalışmaya dahil edilen hastaların 64'ü erkek (%56,6), 49'u ise kadın (%43,4) idi. Çalışmamıza dahil edilen hastaların keratokonus tanısı almış gözlerinin cinsiyete göre progresyon gelişimi kıyaslandığında istatistiksel fark belirlenmemiştir ($p>0,05$; Tablo 4.7). Erkek cinsiyetteki hastaların gözlerinde %61,1 oran ile 66 tanesinde progresyon geliştiği, kadın cinsiyetteki hastaların gözlerinde %47,0 oran ile 39 tanesinde progresyon geliştiği belirlenmiştir ve bu fark anlamlı bulunmamıştır.

6. SONUÇLAR

- K1, K2 ve Kort değişkenleri için yapılan analizde hem zamansal değişimde hem de lens kullanım durumuna göre zamansal değişimde fark belirlenmemiştir ($p>0,05$).
- SKK parametresi için yapılan analizde hem zamansal değişim hem de lens kullanım durumuna göre zamansal değişim anlamlı farklı bulunmuştur ($p<0,05$). Takip ölçümünde SKK ortalama değerinin $455,43\pm 51,44$ 'ten $445,41\pm 53,80$ değerine düştüğü gözlenmiştir. Gruplara göre yapılan analizde ise lenssiz grubun ortalama değerinin $460,78\pm 43,57$ 'ten $446,79\pm 46,11$ değerine düştüğü, lensli grubun ortalama değerinin ise yaklaşık aynı kaldığı bulunmuştur. İki grup arasındaki değişim de anlamlı farklılık göstermiştir.
- Korneal apeks kurtatürü (Kmax) değeri için yapılan analizde zamansal değişim olmadığı fakat lens kullanım durumuna göre zamansal değişimde farklı olduğu belirlenmiştir (sırasıyla p değerleri 0,620 ve 0,047). Toplam korneal apeks kurtatürü (Kmax) değeri takip ölçümünde bazal değer ile benzerken lenssiz grupta azaldığı lensli grupta ise arttığı bulunmuştur.
- Lens kullanan gözlerdeki K1, K2, Kort, SKK ve Kmax değişkenleri için hem zamansal hem de kullanılan kontakt lens çeşidi gruplarına göre analiz yapılmıştır. Herhangi bir parametre için istatistiksel fark belirlenmemiştir ($p>0,05$).
- Hastaların keratokonus tanısı almış gözlerinin lens kullanımına göre progresyon durumunun kıyası yapılmıştır. Yapılan analiz sonucunda gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,019$). Lens kullanmayan gözlerin %60,6 ile 80 tanesinde progresyon görülürken lens kullanan gözlerin %42,4 oran ile 25 tanesinde progresyon gelişmiştir. Lens kullanılmayan gözlerdeki progresyon gelişme yüzdesi istatistiksel anlamlı olarak daha yüksektir.

- Hastaların keratokonus tanısı almış gözlerinin 30 yaş değerine göre altı ve üstü olarak ayrılan iki grubunda progresyon gelişimi kıyaslandığında istatistiksel fark belirlenmiştir ($p=0,009$). 30 yaş altı hastalara ait gözlerin %61,2 oran ile 79 tanesinde progresyon görülürken 30 yaş üstü hastalar ait gözlerin %41,9 oran ile 26 tanesinde progresyon gelişmiştir. 30 yaş altı hastalara ait gözlerdeki keratokonus progresyonu gelişme yüzdesi istatistiksel anlamlı olarak daha yüksektir.
- Hastaların keratokonus tanısı almış gözlerinin cinsiyete göre progresyon gelişimi kıyaslandığında istatistiksel fark belirlenmemiştir ($p>0,05$). Erkek cinsiyetteki hastaların gözlerinde %61,1 oran ile 66 tanesinde progresyon geliştiği, kadın cinsiyetteki hastaların gözlerinde %47,0 oran ile 39 tanesinde progresyon geliştiği belirlenmiştir ve bu fark anlamlı bulunmamıştır.
- Hastaların keratokonus tanısı almış gözlerinin kullanılan lens çeşidine göre progresyon gelişimi kıyaslandığında istatistiksel fark belirlenmemiştir ($p>0,05$).

7. KAYNAKLAR

1. Li X. Longitudinal study of the normal eyes in unilateral keratoconus patients. *Ophthalmology* [Internet]. 2004 Mar;111(3):440–6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0161642003014970>
2. Romero-Jiménez M, Santodomingo-Rubido J, González-Méijome J-M. The Thinnest, Steepest, and Maximum Elevation Corneal Locations in Noncontact and Contact Lens Wearers in Keratoconus. *Cornea* [Internet]. 2013 Mar;32(3):332–7. Available from: <https://journals.lww.com/00003226-201303000-00019>
3. Krachmer JH, Feder RS, Belin MW. Keratoconus and related noninflammatory corneal thinning disorders. *Surv Ophthalmol* [Internet]. 1984 Jan;28(4):293–322. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0039625784900948>
4. Wisse RPL, Kuiper JJW, Gans R, Imhof S, Radstake TRDJ, Van der Lelij A. Cytokine Expression in Keratoconus and its Corneal Microenvironment: A Systematic Review. *Ocul Surf* [Internet]. 2015 Oct;13(4):272–83. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1542012415000531>
5. Galvis V, Sherwin T, Tello A, Merayo J, Barrera R, Acera A. Keratoconus: an inflammatory disorder? *Eye* [Internet]. 2015 Jul 1;29(7):843–59. Available from: <https://www.nature.com/articles/eye201563>
6. Nichols JJ. The relation between disease asymmetry and severity in keratoconus. *Br J Ophthalmol* [Internet]. 2004 Jun 1;88(6):788–91. Available from: <https://bj.o.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bjo.2003.034520>
7. Rabinowitz YS. Keratoconus. *Surv Ophthalmol* [Internet]. 1998 Jan;42(4):297–319. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0039625797001197>
8. Flockerzi E, Xanthopoulou K, Goebels SC, Zemova E, Razafimino S, Hamon L, et al. Keratoconus staging by decades: a baseline ABCD classification of 1000 patients in the Homburg Keratoconus Center. *Br J Ophthalmol* [Internet]. 2021 Aug;105(8):1069–75. Available from: <https://bj.o.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bjophthalmol-2020-316789>
9. Özalp O, Atalay E, Yıldırım N. Prevalence and risk factors for keratoconus in a university-based population in Turkey. *J Cataract Refract Surg* [Internet]. 2021 Dec;47(12):1524–9. Available from: <https://journals.lww.com/10.1097/j.jcrs.0000000000000669>
10. Brookes NH, Loh I-P, Clover GM, Poole CA, Sherwin T. Involvement of corneal nerves in the progression of keratoconus. *Exp Eye Res* [Internet]. 2003 Oct;77(4):515–24. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0014483503001489>

11. Mathan JJ, Gokul A, Simkin SK, Meyer JJ, Patel D V., McGhee CNJ. Topographic screening reveals keratoconus to be extremely common in Down syndrome. *Clin Experiment Ophthalmol* [Internet]. 2020 Dec 8;48(9):1160–7. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ceo.13852>
12. Elder MJ. Leber Congenital Amaurosis and Its Association With Keratoconus and Keratoglobus. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* [Internet]. 1994 Jan;31(1):38–40. Available from: <https://journals.healio.com/doi/10.3928/0191-3913-19940101-08>
13. Robertson I. KERATOCONUS AND THE EHLERS-DANLOS SYNDROME: A NEW ASPECT OF KERATOCONUS. *Med J Aust* [Internet]. 1975 May 3;1(18):571–3. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.5694/j.1326-5377.1975.tb111590.x>
14. Lee A, Sakhalkar M. Ocular manifestations of Noonan syndrome in twin siblings: A case report of keratoconus with acute corneal hydrops. *Indian J Ophthalmol* [Internet]. 2014;62(12):1171. Available from: <http://www.ijo.in/text.asp?2014/62/12/1171/126992>
15. Rabinowitz YS, Galvis V, Tello A, Rueda D, García JD. Genetics vs chronic corneal mechanical trauma in the etiology of keratoconus. *Exp Eye Res* [Internet]. 2021 Jan;202:108328. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0014483520305868>
16. Tuft SJ, Hassan H, George S, Frazer DG, Willoughby CE, Liskova P. Keratoconus in 18 pairs of twins. *Acta Ophthalmol* [Internet]. 2012 Sep;90(6):e482–6. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1755-3768.2012.02448.x>
17. Wang Y, Rabinowitz YS, Rotter JI, Yang H. Genetic epidemiological study of keratoconus: Evidence for major gene determination. *Am J Med Genet* [Internet]. 2000 Aug 28;93(5):403–9. Available from: [https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1096-8628\(20000828\)93:5%3C403::AID-AJMG11%3E3.0.CO;2-A](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1096-8628(20000828)93:5%3C403::AID-AJMG11%3E3.0.CO;2-A)
18. Gonzalez V. Computer-Assisted Corneal Topography in Parents of Patients With Keratoconus. *Arch Ophthalmol* [Internet]. 1992 Oct 1;110(10):1412. Available from: <http://archophth.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archophth.1992.01080220074024>
19. Kriszt Á, Losonczy G, Berta A, Vereb G, Takács L. Segregation analysis suggests that keratoconus is a complex non-mendelian disease. *Acta Ophthalmol* [Internet]. 2014 Nov;92(7):e562–8. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/aos.12389>
20. Chen S, Li X-Y, Jin J-J, Shen R-J, Mao J-Y, Cheng F-F, et al. Genetic Screening Revealed Latent Keratoconus in Asymptomatic Individuals. *Front Cell Dev Biol* [Internet]. 2021 May 31;9. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcell.2021.650344/full>
21. Loukovitis E, Kozeis N, Gatzioufas Z, Kozei A, Tsotridou E, Stoila M, et al. The Proteins of Keratoconus: a Literature Review Exploring Their Contribution

- to the Pathophysiology of the Disease. *Adv Ther* [Internet]. 2019 Sep 30;36(9):2205–22. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s12325-019-01026-0>
22. Yam GH-F, Fuest M, Zhou L, Liu Y-C, Deng L, Chan AS-Y, et al. Differential epithelial and stromal protein profiles in cone and non-cone regions of keratoconus corneas. *Sci Rep* [Internet]. 2019 Feb 27;9(1):2965. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-019-39182-6>
 23. Navel V, Malecaze J, Pereira B, Baker JS, Malecaze F, Sapin V, et al. Oxidative and antioxidative stress markers in keratoconus: a systematic review and meta-analysis. *Acta Ophthalmol* [Internet]. 2021 Sep 23;99(6). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/aos.14714>
 24. Balasubramanian SA, Pye DC, Willcox MDP. Are Proteinases the Reason for Keratoconus? *Curr Eye Res* [Internet]. 2010 Mar 7;35(3):185–91. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/02713680903477824>
 25. Alkanaa A, Barsotti R, Kirat O, Khan A, Almubrad T, Akhtar S. Collagen fibrils and proteoglycans of peripheral and central stroma of the keratoconus cornea - Ultrastructure and 3D transmission electron tomography. *Sci Rep* [Internet]. 2019 Dec 27;9(1):19963. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-019-56529-1>
 26. Abdul-Maksoud RS, Fouad RA, Elsayed TG, Ibrahim RA, Badawi AE. The impact of catalase and glutathione peroxidase-1 genetic polymorphisms on their enzyme activities among Egyptian patients with keratoconus. *J Gene Med* [Internet]. 2020 Aug 7;22(8). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jgm.3192>
 27. Gondhowiardjo TD, van Haeringen NJ. Corneal Aldehyde Dehydrogenase, Glutathione Reductase, and Glutathione S-Transferase in Pathologic Corneas. *Cornea* [Internet]. 1993 Jul;12(4):310–4. Available from: <http://journals.lww.com/00003226-199307000-00006>
 28. Göncü T, Akal A, Adbelli FM, Çakmak S, Sezen H, Yılmaz ÖF. Tear Film and Serum Prolidase Activity and Oxidative Stress in Patients With Keratoconus. *Cornea* [Internet]. 2015 Sep;34(9):1019–23. Available from: <https://journals.lww.com/00003226-201509000-00005>
 29. Gasset AR, Houde WL, Garcia-Bengochea M. Hard Contact Lens Wear as an Environmental Risk in Keratoconus. *Am J Ophthalmol* [Internet]. 1978 Mar;85(3):339–41. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002939414777256>
 30. Ahuja P, Dadachanji Z, Shetty R, Nagarajan S, Khamar P, Sethu S, et al. Relevance of IgE, allergy and eye rubbing in the pathogenesis and management of Keratoconus. *Indian J Ophthalmol* [Internet]. 2020;68(10):2067. Available from: https://journals.lww.com/ijo/Fulltext/2020/68100/Relevance_of_IgE,_allergy_and_eye_rubbing_in_the.6.aspx
 31. Hashemi H, Heydarian S, Hooshmand E, Saatchi M, Yekta A, Aghamirsalim M, et al. The Prevalence and Risk Factors for Keratoconus: A Systematic

- Review and Meta-Analysis. *Cornea* [Internet]. 2020 Feb;39(2):263–70. Available from: <https://journals.lww.com/10.1097/ICO.0000000000002150>
32. Kemp EG, Lewis CJ. Immunoglobulin patterns in keratoconus with particular reference to total and specific IgE levels. *Br J Ophthalmol* [Internet]. 1982 Nov 1;66(11):717–20. Available from: <https://bjo.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bjo.66.11.717>
 33. Claessens JLJ, Godefrooij DA, Vink G, Frank LE, Wisse RPL. Nationwide epidemiological approach to identify associations between keratoconus and immune-mediated diseases. *Br J Ophthalmol* [Internet]. 2022 Oct;106(10):1350–4. Available from: <https://bjo.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bjophthalmol-2021-318804>
 34. Valdez-García JE, Sepúlveda R, Salazar-Martínez JJ, Lozano-Ramírez JF. Prevalence of keratoconus in an adolescent population. *Rev Mex Oftalmol* [Internet]. 2014 Jul;88(3):95–8. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0187451914000316>
 35. Jonas JB, Nangia V, Matin A, Kulkarni M, Bhojwani K. Prevalence and Associations of Keratoconus in Rural Maharashtra in Central India: The Central India Eye and Medical Study. *Am J Ophthalmol* [Internet]. 2009 Nov;148(5):760–5. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002939409004590>
 36. Henriquez MA, Hadid M, Izquierdo L. A Systematic Review of Subclinical Keratoconus and Forme Fruste Keratoconus. *J Refract Surg* [Internet]. 2020 Apr;36(4):270–9. Available from: <https://journals.healio.com/doi/10.3928/1081597X-20200212-03>
 37. Toprak I, Vega A, Alió del Barrio JL, Espla E, Cavas F, Alió JL. Diagnostic Value of Corneal Epithelial and Stromal Thickness Distribution Profiles in Forme Fruste Keratoconus and Subclinical Keratoconus. *Cornea* [Internet]. 2021 Jan;40(1):61–72. Available from: <https://journals.lww.com/10.1097/ICO.0000000000002435>
 38. Toprak I, Cavas F, Velázquez JS, Alio del Barrio JL, Alio JL. Subclinical keratoconus detection with three-dimensional (3-D) morphogeometric and volumetric analysis. *Acta Ophthalmol* [Internet]. 2020 Dec 15;98(8). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/aos.14433>
 39. Weed KH, McGhee CNJ, MacEwen CJ. Atypical unilateral superior keratoconus in young males. *Contact Lens Anterior Eye* [Internet]. 2005 Dec;28(4):177–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1367048405000810>
 40. Rafati S, Hashemi H, Nabovati P, Doostdar A, Yekta A, Aghamirsalim M, et al. Demographic profile, clinical, and topographic characteristics of keratoconus patients attending at a tertiary eye center. *J Curr Ophthalmol* [Internet]. 2019 Sep;31(3):268–74. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2452232518302348>
 41. Naderan M, Jahanrad A, Farjadnia M. Clinical biomicroscopy and retinoscopy findings of keratoconus in a Middle Eastern population. *Clin Exp Optom*

- [Internet]. 2018 Jan 1;101(1):46–51. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1111/cxo.12579>
42. Bühren J. Keratoconus. In: Encyclopedia of Ophthalmology [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2016. p. 1–3. Available from: https://link.springer.com/10.1007/978-3-642-35951-4_439-4
 43. Kennedy RH, Bourne WM, Dyer JA. A 48-Year Clinical and Epidemiologic Study of Keratoconus. *Am J Ophthalmol* [Internet]. 1986 Mar;101(3):267–73. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0002939486908172>
 44. Zadnik K, Barr JT, Gordon MO, Edrington TB. Biomicroscopic Signs and Disease Severity in Keratoconus. *Cornea* [Internet]. 1996 Mar;15(2):139–46. Available from: <http://journals.lww.com/00003226-199603000-00006>
 45. Barr JT, Wilson BS, Gordon MO, Rah MJ, Riley C, Kollbaum PS, et al. Estimation of the Incidence and Factors Predictive of Corneal Scarring in the Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (CLEK) Study. *Cornea* [Internet]. 2006 Jan;25(1):16–25. Available from: <https://journals.lww.com/00003226-200601000-00003>
 46. Gold J, Chauhan V, Rojanasthien S, Fitzgerald J, Munson's Sign: An Obvious Finding to Explain Acute Vision Loss. *Clin Pract Cases Emerg Med* [Internet]. 2019 Jul 8;3(3):312–3. Available from: <https://escholarship.org/uc/item/5bv7k846>
 47. Rizzuti AB. Diagnostic Illumination Test for Keratoconus. *Am J Ophthalmol* [Internet]. 1970 Jul;70(1):141–3. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0002939470906811>
 48. Kumar M, Shetty R, Lalgudi VG, Khamar P, Vincent SJ. Scleral Lens Visual Rehabilitation of Sequential Bilateral Corneal Hydrops With Post-LASIK Ectasia. *Eye Contact Lens Sci Clin Pract* [Internet]. 2021 Jul;47(7):429–31. Available from: <https://journals.lww.com/10.1097/ICL.0000000000000766>
 49. Kreps EO, Claerhout I, Koppen C. The Outcome of Scleral Lens Fitting for Keratoconus With Resolved Corneal Hydrops. *Cornea* [Internet]. 2019 Jul 4;38(7):855–8. Available from: <https://journals.lww.com/00003226-201907000-00011>
 50. Fan Gaskin JC, Patel D V., McGhee CNJ. Acute Corneal Hydrops in Keratoconus—New Perspectives. *Am J Ophthalmol* [Internet]. 2014 May;157(5):921–928.e1. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002939414000476>
 51. Barsam A, Brennan N, Petrushkin H, Xing W, Quartilho A, Bunce C, et al. Case-control study of risk factors for acute corneal hydrops in keratoconus. *Br J Ophthalmol* [Internet]. 2017 Apr;101(4):499–502. Available from: <https://bj.o.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bjophthalmol-2015-308251>
 52. Martínez-Abad A, Piñero DP. New perspectives on the detection and progression of keratoconus. *J Cataract Refract Surg* [Internet]. 2017 Sep;43(9):1213–27. Available from: <https://journals.lww.com/02158034-201709000-00015>

53. Kanclerz P, Khoramnia R, Wang X. Current Developments in Corneal Topography and Tomography. *Diagnostics* [Internet]. 2021 Aug 13;11(8):1466. Available from: <https://www.mdpi.com/2075-4418/11/8/1466>
54. Pratik Kornea Topografi, Prof. Dr. Özge Saraç, Editor, Anadolu Kitabevi, Ankara, pp. 15-16.
55. Sinjab MM. Keratokonus ve Keratektazilerin Sınıflandırılması ve Desenleri. Çeviri: Özge Saraç, Seher Uysal. *Keratokonus Tedavisine Pratik Yaklaşım*. Çeviri Editörü: Nurullah Çağlı. Springer - Verlag Berlin Heidelberg; 2012, s27-58.
56. Rabinowitz YS. Videokeratographic Indices to Aid in Screening for Keratoconus. *J Refract Surg* [Internet]. 1995 Sep;11(5):371–406. Available from: <https://journals.healio.com/doi/10.3928/1081-597X-19950901-14>
57. Hashemi H, Mehravaran S. Day to Day Clinically Relevant Corneal Elevation, Thickness, and Curvature Parameters Using the Orbscan II Scanning Slit Topographer and the Pentacam Scheimpflug Imaging Device. *Middle East Afr J Ophthalmol* [Internet]. 2010 Jan;17(1):44–55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20543936>
58. Gomes JAP, Tan D, Rapuano CJ, Belin MW, Ambrósio R, Guell JL, et al. Global Consensus on Keratoconus and Ectatic Diseases. *Cornea* [Internet]. 2015 Apr;34(4):359–69. Available from: <https://journals.lww.com/00003226-201504000-00001>
59. Perry HD, Buxton JN, Fine BS. Round and Oval Cones in Keratoconus. *Ophthalmology* [Internet]. 1980 Sep;87(9):905–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0161642080351452>
60. Vega Estrada A, Sanz Díez P, Alió JL. Keratoconus Grading and Its Therapeutic Implications. In 2017. p. 177–84. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-43881-8_15
61. Amsler M. Kératocône classique et kératocône fruste; arguments unitaires. *Ophthalmologica* [Internet]. 1946;111(2–3):96–101. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/300309>
62. Fraser CG, Fogarty Y. Interpreting laboratory results. *BMJ* [Internet]. 1989 Jun 24;298(6689):1659–60. Available from: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.298.6689.1659>
63. Szalai E, Berta A, Hassan Z, Módis L. Reliability and repeatability of swept-source Fourier-domain optical coherence tomography and Scheimpflug imaging in keratoconus. *J Cataract Refract Surg* [Internet]. 2012 Mar;38(3):485–94. Available from: <https://journals.lww.com/02158034-201203000-00017>
64. O’Brart DPS, Chan E, Samaras K, Patel P, Shah SP. A randomised, prospective study to investigate the efficacy of riboflavin/ultraviolet A (370 nm) corneal collagen cross-linkage to halt the progression of keratoconus. *Br J Ophthalmol* [Internet]. 2011 Nov 1;95(11):1519–24. Available from: <https://bjo.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bjo.2010.196493>

65. Hersh PS, Greenstein SA, Fry KL. Corneal collagen crosslinking for keratoconus and corneal ectasia: One-year results. *J Cataract Refract Surg* [Internet]. 2011 Jan;37(1):149–60. Available from: <https://journals.lww.com/02158034-201101000-00023>
66. Gore DM, Shortt AJ, Allan BD. New clinical pathways for keratoconus. *Eye* [Internet]. 2013 Mar 21;27(3):329–39. Available from: <https://www.nature.com/articles/eye2012257>
67. A Randomized Controlled Trial of Corneal Collagen Cross-linking in Progressive Keratoconus: Preliminary Results. *J Refract Surg* [Internet]. 2008 Jan;24(7). Available from: <https://journals.healio.com/doi/10.3928/1081597X-20080901-15>
68. Sahebjada S, Al-Mahrouqi HH, Moshegov S, Panchatcharam SM, Chan E, Daniell M, et al. Eye rubbing in the aetiology of keratoconus: a systematic review and meta-analysis. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* [Internet]. 2021 Aug 23;259(8):2057–67. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s00417-021-05081-8>
69. Abass A, Lopes BT, Jones S, White L, Clamp J, Elsheikh A. Non-Orthogonal Refractive Lenses for Non-Orthogonal Astigmatic Eyes. *Curr Eye Res* [Internet]. 2019 Jul 3;44(7):781–9. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/02713683.2019.1589523>
70. Rico-Del-Viejo L, Garcia-Montero M, Hernández-Verdejo JL, García-Lázaro S, Gómez-Sanz FJ, Lorente-Velázquez A. Nonsurgical Procedures for Keratoconus Management. *J Ophthalmol* [Internet]. 2017;2017:1–17. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/joph/2017/9707650/>
71. Şengör T, Aydın Kurna S. Update on Contact Lens Treatment of Keratoconus. *Turkish J Ophthalmol* [Internet]. 2020 Aug 1;50(4):234–44. Available from: <https://www.ofthalmoloji.org/archives/archive-detail/article-preview/update-on-contact-lens-treatment-of-keratoconus/40089>
72. Ling JJ, Mian SI, Stein JD, Rahman M, Poliskey J, Woodward MA. Impact of Scleral Contact Lens Use on the Rate of Corneal Transplantation for Keratoconus. *Cornea* [Internet]. 2021 Jan;40(1):39–42. Available from: <https://journals.lww.com/10.1097/ICO.0000000000002388>
73. Lim L, Lim EWL. Current perspectives in the management of keratoconus with contact lenses. *Eye* [Internet]. 2020 Dec 8;34(12):2175–96. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41433-020-1065-z>
74. Yilmaz I, Ozcelik F, Basarir B, Demir G, Durusoy G, Taskapili M. Clinical Performance of Toris K Contact Lens in Patients with Moderate to Advanced Keratoconus: A Real Life Retrospective Analysis. *J Ophthalmol* [Internet]. 2016;2016:1–6. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/joph/2016/2358901/>
75. Sultan P, Dogan C, Iskeleli G. A retrospective analysis of vision correction and safety in keratoconus patients wearing Toris K soft contact lenses. *Int Ophthalmol* [Internet]. 2016 Dec 19;36(6):799–805. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s10792-016-0200-0>

76. Altun A, Aydin Kurna S, Sengor T, Altun G, Olcaysu OO, Simsek MH. Success of hydrocone (TORIS-K) soft contact lens for keratoconus and traumatic keratopathy. *Pakistan J Med Sci* [Internet]. 1969 Dec 31;31(4). Available from: <http://pjms.com.pk/index.php/pjms/article/view/6125>
77. de Luis Eguileor B, Etxebarria Ecenarro J, Santamaria Carro A, Feijoo Lera R. Irregular Corneas: Improve Visual Function With Scleral Contact Lenses. *Eye Contact Lens Sci Clin Pract* [Internet]. 2018 May;44(3):159–63. Available from: <https://journals.lww.com/00140068-201805000-00004>
78. de Luis Eguileor B, Acera A, Santamaría Carro A, Feijoo Lera R, Escudero Argaluz J, Etxebarria Ecenarro J. Changes in the corneal thickness and limbus after 1 year of scleral contact lens use. *Eye* [Internet]. 2020 Sep 10;34(9):1654–61. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41433-019-0729-z>
79. Michaud L, Lipson M, Kramer E, Walker M. The official guide to scleral lens terminology. *Contact Lens Anterior Eye* [Internet]. 2020 Dec;43(6):529–34. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S136704841930219X>
80. Rosenthal P, Croteau A. Fluid-Ventilated, Gas-Permeable Scleral Contact Lens Is an Effective Option for Managing Severe Ocular Surface Disease and Many Corneal Disorders That Would Otherwise Require Penetrating Keratoplasty. *Eye Contact Lens Sci Clin Pract* [Internet]. 2005 May;31(3):130–4. Available from: <https://journals.lww.com/00140068-200505000-00009>
81. Walker MK, Bergmanson JP, Miller WL, Marsack JD, Johnson LA. Complications and fitting challenges associated with scleral contact lenses: A review. *Contact Lens Anterior Eye* [Internet]. 2016 Apr;39(2):88–96. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1367048415300217>
82. Soeters N, Visser ES, Imhof SM, Tahzib NG. Scleral lens influence on corneal curvature and pachymetry in keratoconus patients. *Contact Lens Anterior Eye* [Internet]. 2015 Aug;38(4):294–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1367048415000454>
83. Bergmanson JPG, Walker MK, Johnson LA. Assessing Scleral Contact Lens Satisfaction in a Keratoconus Population. *Optom Vis Sci* [Internet]. 2016 Aug;93(8):855–60. Available from: <https://journals.lww.com/00006324-201608000-00011>
84. Kumar P, Bandela PK, Bharadwaj SR. Do visual performance and optical quality vary across different contact lens correction modalities in keratoconus? *Contact Lens Anterior Eye* [Internet]. 2020 Dec;43(6):568–76. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1367048420300527>
85. Levit A, Benwell M, Evans BJW. Randomised controlled trial of corneal vs. scleral rigid gas permeable contact lenses for keratoconus and other ectatic corneal disorders. *Contact Lens Anterior Eye* [Internet]. 2020 Dec;43(6):543–52. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1367048419302681>

86. Rubinstein MP, Sud S. The use of hybrid lenses in management of the irregular cornea. *Contact Lens Anterior Eye* [Internet]. 1999 Jan;22(3):87–90. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1367048499800447>
87. Woodward MA, Blachley TS, Stein JD. The Association Between Sociodemographic Factors, Common Systemic Diseases, and Keratoconus. *Ophthalmology* [Internet]. 2016 Mar;123(3):457-465.e2. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0161642015012579>
88. Hwang JS, Lee JH, Wee WR, Kim MK. Effects of Multicurve RGP Contact Lens Use on Topographic Changes in Keratoconus. *Korean J Ophthalmol* [Internet]. 2010;24(4):201. Available from: <http://ekjo.org/journal/view.php?doi=10.3341/kjo.2010.24.4.201>
89. Maguire LJ, Lowry JC. Identifying Progression of Subclinical Keratoconus by Serial Topography Analysis. *Am J Ophthalmol* [Internet]. 1991 Jul;112(1):41–5. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002939414762105>
90. Quantifying contact lens-related changes in keratoconus corneal topographic indices: an updated Pentacam Scheimpflug imaging analysis. *Rom J Ophthalmol* [Internet]. 2022 Oct 10;66(3). Available from: https://rjo.ro/wp-content/uploads/2022/10/7.Murat-Kasicki_RJO_2022.pdf
91. Lema I, Durán JA, Ruiz C, Díez-Feijoo E, Acera A, Merayo J. Inflammatory Response to Contact Lenses in Patients With Keratoconus Compared With Myopic Subjects. *Cornea* [Internet]. 2008 Aug;27(7):758–63. Available from: <https://journals.lww.com/00003226-200808000-00003>
92. Araki S, Koh S, Kabata D, Inoue R, Morii D, Maeda N, et al. Effect of long-term rigid gas-permeable contact lens wear on keratoconus progression. *Br J Ophthalmol* [Internet]. 2021 Feb;105(2):186–90. Available from: <https://bjo.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bjophthalmol-2020-315942>
93. Romero-Jiménez M, Santodomingo-Rubido J, Flores-Rodríguez P, González-Méijome J-M. Short-term corneal changes with gas-permeable contact lens wear in keratoconus subjects: A comparison of two fitting approaches. *J Optom* [Internet]. 2015 Jan;8(1):48–55. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1888429614000703>
94. Jinabhai A, O'Donnell C, Radhakrishnan H. Changes in Refraction, Ocular Aberrations, and Corneal Structure After Suspending Rigid Gas-Permeable Contact Lens Wear in Keratoconus. *Cornea* [Internet]. 2012 May;31(5):500–8. Available from: <https://journals.lww.com/00003226-201205000-00006>
95. Ahn SJ, Kim MK, Wee WR. Topographic Progression of Keratoconus in the Korean Population. *Korean J Ophthalmol* [Internet]. 2013;27(3):162. Available from: <http://ekjo.org/journal/view.php?doi=10.3341/kjo.2013.27.3.162>
96. Akiyama K, Ono T, Ishii H, Chen LW, Kitamoto K, Toyono T, et al. Impact of rigid gas-permeable contact lens on keratometric indices and corneal thickness of keratoconus eyes examined with anterior segment optical coherence tomography. Mimouni M, editor. *PLoS One* [Internet]. 2022 Jul 8;17(7):e0270519. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0270519>

97. LEMA I, DURAN J. Inflammatory Molecules in the Tears of Patients with Keratoconus. *Ophthalmology* [Internet]. 2005 Apr;112(4):654–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0161642004019189>
98. Liu Z, Pflugfelder SC. The effects of long-term contact lens wear on corneal thickness, curvature, and surface regularity 1 The authors have no proprietary interest in any of the products or equipment mentioned in this article. *Ophthalmology* [Internet]. 2000 Jan;107(1):105–11. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0161642099000275>
99. Kallinikos P, Morgan P, Efron N. Assessment of Stromal Keratocytes and Tear Film Inflammatory Mediators During Extended Wear of Contact Lenses. *Cornea* [Internet]. 2006 Jan;25(1):1–10. Available from: <https://journals.lww.com/00003226-200601000-00001>
100. Fodor M, Kolozsvári BL, Petrovski G, Kettesy BA, Gogolák P, Rajnavölgyi É, et al. Effect of Contact Lens Wear on the Release of Tear Mediators in Keratoconus. *Eye Contact Lens Sci Clin Pract* [Internet]. 2013 Mar;39(2):147–52. Available from: <https://journals.lww.com/00140068-201303000-00004>
101. GUNDEL RE, LIBASSI DP, ZADNIK K, BARR JT, DAVIS L, McMAHON TT, et al. Feasibility of Fitting Contact Lenses with Apical Clearance in Keratoconus. *Optom Vis Sci* [Internet]. 1996 Dec;73(12):729–32. Available from: <http://journals.lww.com/00006324-199612000-00002>
102. Holden BA, Sweeney DF, Vannas A, Nilsson KT, Efron N. Effects of long-term extended contact lens wear on the human cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci* [Internet]. 1985 Nov;26(11):1489–501. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3863808>
103. Kangas TA, Edelhauser HF, Twining SS, O'Brien WJ. Loss of stromal glycosaminoglycans during corneal edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* [Internet]. 1990 Oct;31(10):1994–2002. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2210995>
104. VREUGDENHIL W, EGGINK FAGJ, BEEKHUIS WH, THEEUWES A. Changes in Corneal Thickness Under Four Different Rigid Gas Permeable Contact Lenses for Daily Wear. *Optom Vis Sci* [Internet]. 1990 Sep;67(9):670–2. Available from: <http://journals.lww.com/00006324-199009000-00002>
105. Farris RL. Tear analysis in contact lens wearers. *Trans Am Ophthalmol Soc* [Internet]. 1985;83:501–45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3914131>
106. Martin DK. Osmolality of the tear fluid in the contralateral eye during monocular contact lens wear. *Acta Ophthalmol* [Internet]. 2009 May 27;65(5):551–5. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1755-3768.1987.tb07039.x>
107. Gilbard JP, Gray KL, Rossi SR. A Proposed Mechanism for Increased Tear-Film Osmolarity in Contact Lens Wearers. *Am J Ophthalmol* [Internet]. 1986 Oct;102(4):505–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0002939486900814>

108. Gilbard JP, Farris RL, Santamaria J. Osmolarity of Tear Microvolumes in Keratoconjunctivitis Sicca. *Arch Ophthalmol* [Internet]. 1978 Apr 1;96(4):677–81. Available from: <http://archophth.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=632566>
109. Kim W-J, Shah S, Wilson SE. Differences in Keratocyte Apoptosis Following Transepithelial and Laser-scrape Photorefractive Keratectomy in Rabbits. *J Refract Surg* [Internet]. 1998 Sep;14(5):526–33. Available from: <https://journals.healio.com/doi/10.3928/1081-597X-19980901-10>
110. Wilson SE. Molecular Cell Biology for the Refractive Corneal Surgeon: Programmed Cell Death and Wound Healing. *J Refract Surg* [Internet]. 1997 Mar;13(2):171–5. Available from: <https://journals.healio.com/doi/10.3928/1081-597X-19970301-15>
111. Helena MC, Baerveldt F, Kim WJ, Wilson SE. Keratocyte apoptosis after corneal surgery. *Invest Ophthalmol Vis Sci* [Internet]. 1998 Feb;39(2):276–83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9477983>
112. Macsai MS. Development of Keratoconus After Contact Lens Wear. *Arch Ophthalmol* [Internet]. 1990 Apr 1;108(4):534. Available from: <http://archophth.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archophth.1990.01070060082054>
113. Nauheim JS, Perry HD. A Clinicopathologic Study of Contact-Lens-Related Keratoconus. *Am J Ophthalmol* [Internet]. 1985 Oct;100(4):543–6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0002939485906786>
114. Yeniad B, Yiğit B, İşsever H, Bilgin LK. Effects of Contact Lenses on Corneal Thickness and Corneal Curvature During Usage. *Eye Contact Lens Sci Clin Pract* [Internet]. 2003 Oct;29(4):223–9. Available from: <http://journals.lww.com/00140068-200310000-00008>
115. Saraç Ö, Kars ME, Temel B, Çağıl N. Clinical evaluation of different types of contact lenses in keratoconus management. *Contact Lens Anterior Eye* [Internet]. 2019 Oct;42(5):482–6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1367048418309494>
116. Ferdi AC, Nguyen V, Gore DM, Allan BD, Rozema JJ, Watson SL. Keratoconus Natural Progression. *Ophthalmology* [Internet]. 2019 Jul;126(7):935–45. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0161642018332871>
117. Kotecha A, Elsheikh A, Roberts CR, Zhu H, Garway-Heath DF. Corneal Thickness- and Age-Related Biomechanical Properties of the Cornea Measured with the Ocular Response Analyzer. *Investig Ophthalmology Vis Sci* [Internet]. 2006 Dec 1;47(12):5337. Available from: <http://iovs.arvojournals.org/article.aspx?doi=10.1167/iovs.06-0557>
118. Daxer A, Misof K, Grabner B, Ettl A, Fratzl P. Collagen fibrils in the human corneal stroma: structure and aging. *Invest Ophthalmol Vis Sci* [Internet]. 1998 Mar;39(3):644–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9501878>

119. Goto T, Klyce SD, Zheng X, Maeda N, Kuroda T, Ide C. Gender- and Age-related Differences in Corneal Topography. *Cornea* [Internet]. 2001 Apr;20(3):270–6. Available from: <http://journals.lww.com/00003226-200104000-00007>
120. Ertan A, Muftuoglu O. Keratoconus Clinical Findings According to Different Age and Gender Groups. *Cornea* [Internet]. 2008 Dec;27(10):1109–13. Available from: <https://journals.lww.com/00003226-200812000-00002>
121. Owens H, Gamble G. A Profile of Keratoconus in New Zealand. *Cornea* [Internet]. 2003 Mar;22(2):122–5. Available from: <http://journals.lww.com/00003226-200303000-00008>
122. Lim N, Vogt U. Characteristics and functional outcomes of 130 patients with keratoconus attending a specialist contact lens clinic. *Eye* [Internet]. 2002 Jan 5;16(1):54–9. Available from: <https://www.nature.com/articles/6700061>
123. Soeters N, Tahzib NG, Bakker L, Van der Lelij A. Two Cases of Keratoconus Diagnosed After Pregnancy. *Optom Vis Sci* [Internet]. 2012 Jan;89(1):112–6. Available from: <https://journals.lww.com/00006324-201201000-00018>
124. Bilgihan K, Hondur A, Sul S, Ozturk S. Pregnancy-induced Progression of Keratoconus. *Cornea* [Internet]. 2011 Sep;30(9):991–4. Available from: <https://journals.lww.com/00003226-201109000-00009>
125. Suzuki T, Kinoshita Y, Tachibana M, Matsushima Y, Kobayashi Y, Adachi W, et al. Expression of sex steroid hormone receptors in human cornea. *Curr Eye Res* [Internet]. 2001 Jan 2;22(1):28–33. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1076/ceyr.22.1.28.6980>
126. Spoerl E, Zubaty V, Raiskup-Wolf F, Pillunat LE. Oestrogen-induced changes in biomechanics in the cornea as a possible reason for keratectasia. *Br J Ophthalmol* [Internet]. 2007 Nov 1;91(11):1547–50. Available from: <https://bjo.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bjo.2007.124388>
127. Sherwood OD. Relaxin's Physiological Roles and Other Diverse Actions. *Endocr Rev* [Internet]. 2004 Apr 1;25(2):205–34. Available from: <https://academic.oup.com/edrv/article/25/2/205/2355235>
128. Fink BA, Sinnott LT, Wagner H, Friedman C, Zadnik K. The Influence of Gender and Hormone Status on the Severity and Progression of Keratoconus. *Cornea* [Internet]. 2010 Jan;29(1):65–72. Available from: <https://journals.lww.com/00003226-201001000-00012>